



**HAL**  
open science

## Le diabète gestationnel

Angéline Lelarge

► **To cite this version:**

| Angéline Lelarge. Le diabète gestationnel. Sciences pharmaceutiques. 2016. dumas-01495091

**HAL Id: dumas-01495091**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01495091v1>**

Submitted on 24 Mar 2017

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**UNIVERSITE DE ROUEN**  
**UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**

Année 2016

N°

**THESE**

**pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement le 20 septembre 2016

par

*Mlle Lelarge Angéline*

Née le 24 octobre 1978 à Argentan

***Le Diabète Gestationnel***

Président du jury : *Mme Dubus Isabelle, Professeur Universitaire*

Membres du jury : *Mme Leroux-Nicollet Isabelle, Professeur  
Universitaire*

*Mme Crosson du Cormier Anne, Docteur en  
Pharmacie*

## **Remerciements**

Je remercie mon maître de thèse, Mme Dubus Isabelle, ainsi que mes membres du jury, Mme Leroux-Nicollet Isabelle et Mme Crosson du Cormier Anne.

Je remercie Mr Dufrenne Julien et Mme Gallas Sophie-Charlotte.

**« L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs. »**

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2015 - 2016**

**U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN**

**CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE**

**DOYEN : Professeur Pierre FREGER**

**ASSESEURS : Professeur Michel GUERBET**

**Professeur Benoit VEBER**

**Professeur Pascal JOLY**

**Professeur Stéphane MARRET**

**I - MEDECINE**

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mr Frédéric <b>ANSELME</b>	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle <b>AUQUIT AUCKBUR</b>	HCN	Chirurgie plastique
Mr Bruno <b>BACHY</b> ( <i>surnombre jusque 01/11/15</i> )	HCN	Chirurgie pédiatrique
Mr Fabrice <b>BAUER</b>	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya <b>BEKRI</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Jacques <b>BENICHOU</b>	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Jean-Paul <b>BESSOU</b>	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise <b>BEURET-BLANQUART</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Commission E.P.P. D.P.C. Pôle Qualité
Mr Guy <b>BONMARCHAND</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Réanimation médicale
Mr Olivier <b>BOYER</b>	UFR	Immunologie
Mr François <b>CARON</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales

Mr Philippe <b>CHASSAGNE</b>	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent <b>COMPERE</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Antoine <b>CUVELIER</b>	HB	Pneumologie
Mr Pierre <b>CZERNICHOW</b>	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas <b>DACHER</b>	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan <b>DARMONI</b> communication	HCN	Informatique médicale et techniques de
Mr Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition
Mme Danièle <b>DEHESDIN</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Frédéric <b>DI FIORE</b>	CB	Cancérologie
Mr Fabien <b>DOGUET</b>	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean <b>DOUCET</b>	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard <b>DUBRAY</b>	CB	Radiothérapie
Mr Philippe <b>DUCROTTE</b>	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Frank <b>DUJARDIN</b>	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice <b>DUPARC</b> traumatologique	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et
Mr Eric <b>DURAND</b>	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand <b>DUREUIL</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
Mr Thierry <b>FREBOURG</b>	UFR	Génétique
Mr Pierre <b>FREGER</b>	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel <b>GODIN</b> ( <i>surnombre</i> )	HB	Néphrologie
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
Mr Philippe <b>GRISE</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Urologie
Mr Dominique <b>GUERROT</b>	HCN	Néphrologie
Mr Olivier <b>GUILLIN</b>	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier <b>HANNEQUIN</b>	HCN	Neurologie

Mr Fabrice <b>JARDIN</b>	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato - Vénérologie
Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b>	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël <b>LECHEVALLIER</b>	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry <b>LEQUERRE</b>	HB	Rhumatologie
Mr Eric <b>LEREBOURS</b>	HCN	Nutrition
Mme Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
Mr Hervé <b>LEVESQUE</b>	HB	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand <b>MACE</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David <b>MALTETE</b>	HCN	Neurologie
Mr Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle <b>MARIE</b>	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique <b>MERLE</b>	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Jean-François <b>MUIR</b>	HB	Pneumologie
Mr Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophthalmologie
Mr Philippe <b>MUSETTE</b>	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe <b>PEILLON</b>	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan <b>PREVOST</b>	HCN	Endocrinologie
Mr Bernard <b>PROUST</b>	HCN	Médecine légale

Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Jean-Christophe <b>RICHARD</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
Mr Horace <b>ROMAN</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépto-gastrologie
Mme Céline <b>SAVOYE-COLLET</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale <b>SCHNEIDER</b>	HCN	Pédiatrie
Mr Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Réanimation médicale
Mr Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
Mr Christian <b>THUILLEZ</b>	HB	Pharmacologie
Mr Hervé <b>TILLY</b>	CB	Hématologie et transfusion
Mr Olivier <b>TROST</b>	HCN	Chirurgie Maxillo Faciale
Mr Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre <b>VANNIER</b>	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre <b>VERA</b>	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric <b>VERIN</b>	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
Mr Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier <b>VITTECOQ</b>	HB	Rhumatologie
Mr Jacques <b>WEBER</b>	HCN	Physiologie



## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Jeremy <b>BELLIEN</b>	HCN	Pharmacologie
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
Mme Valérie <b>BRIDOUX HUYBRECHTS</b>	HCN	Chirurgie Digestive
Mr Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>	HCN	Physiologie
Mme Sophie <b>CLAEYSSENS</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
Mr Stéphane <b>DERREY</b>	HCN	Neurochirurgie
Mr Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
Mr Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas <b>MOUREZ</b>	HCN	Bactériologie
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Mathieu <b>SALAUN</b>	HCN	Pneumologie
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie

## PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique <b>LANIEZ</b>	UFR	Anglais
Mr Thierry <b>WABLE</b>	UFR	Communication

## II - PHARMACIE

### PROFESSEURS

Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques <b>BONNET</b>	Pharmacologie
Mr Roland <b>CAPRON</b> (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre <b>GOULLE</b>	Toxicologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mme Isabelle <b>LEROUX - NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
Mr Rémi <b>VARIN</b> (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie <b>VAUGEUIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique <b>BOUCHER</b>	Pharmacologie
Mr Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b> économie de la santé	Législation pharmaceutique et
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique

Mme Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
Mr Eric <b>DITTMAR</b>	Biophysique
Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie
Mr Abdelhakim <b>ELOMRI</b>	Pharmacognosie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique
Mr Gilles <b>GARGALA</b> (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla <b>GHARBI</b>	Chimie analytique
Mme Marie-Laure <b>GROULT</b>	Botanique
Mr Hervé <b>HUE</b>	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia <b>LE GOFF</b>	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong <b>LU</b>	Biologie
Mme Sabine <b>MENAGER</b>	Chimie organique
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Malika <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Christine <b>THARASSE</b>	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric <b>ZIEGLER</b>	Biochimie

#### **PROFESSEURS ASSOCIES**

Mme Cécile <b>GUERARD-DETUNCQ</b>	Pharmacie officinale
Mr Jean-François <b>HOUIVET</b>	Pharmacie officinale

#### **PROFESSEUR CERTIFIE**

Mme Mathilde <b>GUERIN</b>	Anglais
----------------------------	---------

#### **ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE**

Mr Jérémie <b>MARTINET</b>	Immunologie
----------------------------	-------------

#### **ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

Mr Romy <b>RAZAKANDRAINIBE</b>	Parasitologie
Mr François <b>HALLOUARD</b>	Galénique

Mme Caroline **LAUGEL**

Chimie organique

Mr Souleymane **ABDOUL-AZIZ**

Biochimie

Mme Maïté **NIEPCERON**

Microbiologie

## LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie thérapeutique
Mr Roland <b>CAPRON</b>	Biophysique
Mr Jean <b>CHASTANG</b>	Mathématiques
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mr Jean-Jacques <b>BONNET</b>	Pharmacodynamie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b>	Parasitologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie organique
Mme Isabelle <b>LEROUX-NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b>	Microbiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### III – MEDECINE GENERALE

#### PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS-MÉDECIN GÉNÉRALISTE

Mr Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

#### PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

#### MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mme Lucille **PELLERIN** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

### PROFESSEURS

Mr Serguei <b>FETISSOV</b> (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul <b>MULDER</b> (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su <b>RUAN</b> (med)	Génie Informatique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil <b>ADRIOUCH</b> (med) (Unité Inserm 905)	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Gaëlle <b>BOUGEARD-DENOYELLE</b> (med) moléculaire (UMR 1079)	Biochimie et biologie
Mme Carine <b>CLEREN</b> (phar)	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline <b>GAILDRAT</b> (phar) 1079)	Génétique moléculaire humaine (UMR
Mr Nicolas <b>GUEROUT</b> (phar)	Chirurgie Expérimentale
Mr Antoine <b>OUVRARD-PASCAUD</b> (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric <b>PASQUET</b>	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle <b>TOURNIER</b> (phar)	Biochimie (UMR 1079)

# 1. Table des matières

Introduction.....	22
1. PHYSIOPATHOLOGIE.....	23
1.1. Définition .....	23
1.2. Rappel physiopathologique .....	24
1.2.1. Insulinosécrétion au cours de la grossesse normale et au cours du DG.....	25
1.2.2. Insulinorésistance au cours de la grossesse normale et au cours du DG .....	28
1.2.3. Facteurs modulant la sécrétion insulinique et favorisant l'insulinorésistance	34
1.2.4. Synthèse .....	38
1.3. Epidémiologie .....	39
1.3.1. Prévalence .....	39
1.3.2. Facteurs de risque .....	42
1.4. Symptômes .....	46
1.5. Conséquences du diabète gestationnel.....	46
1.5.1. Complications maternelles à court terme.....	46
1.5.2. Complications maternelles à long terme .....	50
1.5.3. Complications fœtales.....	54
1.5.4. Risque de diabète ultérieur chez l'enfant .....	69
1.5.5. Risque d'obésité ultérieure chez l'enfant .....	76
1.5.6. La mortalité périnatale .....	76
1.6. L'HAPO Study .....	78
2. Dépistage.....	83
2.1. Objectifs du dépistage .....	83
2.2. Historique du diagnostic .....	84



2.2.1.	Détermination des premiers seuils diagnostiques .....	85
2.2.2.	Evolution des techniques .....	87
2.3.	Méthodes de dépistage et de diagnostic .....	90
2.3.1.	La stratégie en un temps (HGPO 75g) .....	90
2.3.2.	La stratégie en deux temps (O'Sullivan puis HGPO 100g) .....	95
2.3.3.	Le test du NDDG (autre stratégie en deux temps) .....	104
2.3.4.	Comparaison des différentes méthodes et de leurs critères diagnostiques 105	
2.3.5.	Les méthodes de dépistage alternatives .....	107
2.3.6.	Discussion .....	115
2.4.	Les différentes stratégies de dépistage .....	116
2.4.1.	Dépistage systématique ou ciblé ? .....	116
2.4.2.	Les recommandations avant 2010 .....	118
2.4.3.	Les recommandations après 2010 .....	125
2.4.4.	Discussion .....	136
3.	Prise en charge .....	138
3.1.	Prise en charge diabétologique en cas de DG .....	143
3.1.1.	Une prise en charge rapide .....	143
3.1.2.	Une surveillance diabétologique .....	143
3.1.3.	Une prise en charge diététique .....	145
3.1.4.	Une activité physique .....	147
3.1.5.	Un jugement initial de l'efficacité des mesures diététiques .....	148
3.1.6.	Une insulinothérapie si nécessaire .....	149
3.1.7.	Les antidiabétiques oraux .....	152
3.2.	Risques et conséquences d'un traitement excessif .....	159
3.3.	Education thérapeutique .....	160

3.4.	Surveillance obstétricale prénatale .....	161
3.5.	Accouchement .....	163
3.6.	Prise en charge néonatale, environnement pédiatrique.....	166
3.7.	Post-partum, contraception .....	168
3.8.	Pronostic maternel ultérieur .....	169
3.9.	Pronostic ultérieur chez l'enfant .....	171
3.10.	Prévention .....	172
3.10.1.	Prévention du DG.....	172
3.10.2.	Prévention du diabète DT2 chez les femmes ayant eu un DG .....	177
3.10.3.	Prévention des éventuelles complications chez les enfants .....	182
3.11.	Synthèse .....	186
	Conclusion .....	189
	Annexes .....	192
	Annexe 1 : Associations entre diabète gestationnel et/ou intolérance au glucose, hypertension gravidique, pré-éclampsie et éclampsie.....	192
	Annexe 2 : LES RECOMMANDATIONS INTERNATIONALES SUR LE DEPISTAGE ET LE DIAGNOSTIC DU DIABETE GESTATIONNEL .....	201
	Annexe 3 : EQUILIBRE ALIMENTAIRE ET DIABETE GESTATIONNEL.....	204
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	214

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Résultats de l'étude DIAGEST

Tableau 2 : Études prospectives sur l'association entre glycémie maternelle et macrosomie fœtale définie par un poids de naissance > 4 000 g, chez des femmes indemnes de diabète gestationnel (DG)

Tableau 3 : Études prospectives sur l'association entre glycémie maternelle et macrosomie fœtale définie par un poids de naissance > 90e percentile en fonction du terme, chez des femmes indemnes de diabète gestationnel (DG)

Tableau 4 : Études longitudinales sur la fréquence des macrosomies chez les femmes ayant un diabète gestationnel

Tableau 5 : Seuils glycémiques pour le diagnostic du diabète gestationnel à partir d'un test de charge oral à 100 grammes de glucose (au moins 2 valeurs anormales sont requises pour porter le diagnostic)

Tableau 6 : Critères diagnostiques de diabète gestationnel après HGPO 75 g selon les recommandations : 1 valeur anormale sur 2 est requise, sauf exceptions, pour porter le diagnostic

Tableau 7 : Seuils glycémiques proposés par l'IADPSG

Tableau 8 : Principaux résultats des 2 études interventionnelles récentes dans le DG

Tableau 9 : Objectifs glycémiques pour une patiente ayant un DG

Tableau 10 : Principales études sur l'utilisation des antidiabétiques oraux pendant la grossesse

Tableau 11 : Stratégie de suivi après un DG selon les recommandations de l'IADPSG

## Liste des figures

Figure 1 : Prévalence de DT2 à 6 ans chez des femmes ayant eu un DG dans l'étude DIAGEST

Figure 2 : Relation entre glycémie maternelle et morbidité materno-fœtale dans l'étude HAPO

Figure 3 : Modalités de dépistage du DG à proposer dès la première consultation prénatale en cas de facteurs de risque retenus par le CNGOF et la SFD en France

Figure 4 : Diagramme de synthèse du dépistage et du diagnostic du diabète gestationnel pour le CNGOF

Figure 5 : Synthèse de la prise en charge du DG

## Table des abréviations

ADA : American Diabetes Association

ADO: antidiabétiques oraux

BMI : Body Mass Index

CNGOF : Collège national des gynécologues et obstétriciens français

DG : diabète gestationnel

DT1 : diabète de type 1

DT2 : diabète de type 2

HAPO : Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes

HAS : Haute Autorité de Santé

HGPO : hyper glycémie provoquée par voie orale

HIPV : hyperglycémie provoquée par voie intraveineuse

HTA : hypertension artérielle

HTG : hypertension artérielle gravidique

IADPSG : International Association of Diabetes Pregnancy Study Group

IMC : indice de masse corporelle

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PE : pré-éclampsie

SA : semaine d'aménorrhée

SFD : Société francophone du diabète

SI : indice de sensibilité à l'insuline

SOGC : Société des Obstétriciens et Gynécologues de Canada

VPP : valeur prédictive positive

VPN : valeur prédictive négative

# Introduction

---

Le diabète gestationnel (DG) est l'une des complications les plus courantes de la grossesse et sa prévalence est en pleine augmentation. Certaines controverses et incertitudes sur les modalités du dépistage et les critères diagnostiques du DG, ainsi que sur les modalités de traitement ont perduré pendant plus de 50 ans et ont rendu le dépistage et la prise en charge du DG difficiles et différents d'un pays à l'autre. Plusieurs études récentes ont permis de mieux établir et d'harmoniser les critères de dépistage et de diagnostic pour la mise en place de recommandations internationales, et ont démontré le bénéfice de la prise en charge du DG. L'objectif de cette thèse est de faire un rappel sur la physiopathologie du DG, de faire une analyse des différentes stratégies de dépistage et des critères diagnostiques utilisés, et enfin de faire le point sur la prise en charge du DG, à l'aide des nouvelles données.

# 1. PHYSIOPATHOLOGIE

## 1.1.Définition

**Le Diabète Gestationnel (DG) est défini par l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) comme un trouble de la tolérance glucidique conduisant à une hyperglycémie de sévérité variable, débutant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse, quels que soient le traitement nécessaire et l'évolution dans le *post-partum*.**

Cette définition, retenue par l'ensemble des sociétés savantes, regroupe en fait deux populations différentes de femmes dont le pronostic materno-foetal n'est probablement pas le même et qu'il convient de distinguer :

- Des femmes qui ont un diabète patent mais méconnu, le plus souvent de type 2 (DT2) mais parfois de type 1 (DT1), préexistant à la grossesse et découvert à l'occasion de celle-ci. Ce diabète est révélé par les modifications métaboliques induites par la gestation et persistera après l'accouchement.
- Un trouble de la tolérance glucidique réellement apparu au cours de la grossesse, généralement en deuxième partie, et disparaissant, au moins temporairement, après l'accouchement.

Dans son *rapport de synthèse sur le dépistage et le diagnostic du diabète gestationnel* publié en 2005 la HAS (Haute Autorité de Santé) énonce le fait que cette définition pose plusieurs problèmes. D'une part, elle est qualitative et il n'existe pas de critère quantitatif consensuel international de définition du diabète gestationnel. D'autre part, différentes populations de femmes sont regroupées sous la même entité diagnostique. (1)



## 1.2.Rappel physiopathologique

La grossesse est caractérisée par un état diabétogène. En effet, la grossesse normale s'accompagne de modifications transitoires du métabolisme glucidique afin de répondre aux exigences énergétiques du fœtus, comprenant une insulino-résistance compensée par une sécrétion insulinique plus importante (hyperinsulinisme). Cette insulino-résistance croît progressivement avec le terme de la grossesse. La grossesse est en réalité le meilleur exemple physiologique de l'insulino-résistance. Dans le diabète gestationnel, il semble exister une exagération de cette insulino-résistance et/ou des anomalies de l'insulinosécrétion (2).

Le début de la grossesse est marqué par une phase anabolique. On observe un stockage maternel des réserves énergétiques après les repas, notamment au niveau des tissus adipeux, grâce aux hormones placentaires. On observe une prise de poids maternelle supérieure à la croissance fœtale. L'anabolisme maternel est prédominant jusqu'à 22 semaines d'aménorrhée (SA). La phase catabolique apparaît dès le milieu du deuxième trimestre. Une insulino-résistance s'installe et croît tout au long du troisième trimestre. Le stockage maternel se maintient mais la priorité est d'assurer les apports énergétiques au fœtus. La croissance fœtale est maximale et les besoins énergétiques sont plus importants avec une mobilisation accélérée des réserves maternelles hépatiques et musculaires nécessaire au fœtus, à partir de la 24 SA.

L'équipe de Anne Vambergue a étudié les données de l'insulinosécrétion chez la femme enceinte normo-tolérante et également au cours du DG ; ainsi que les bases physiologiques et moléculaires de l'insulino-résistance dans les deux groupes.

### **1.2.1. Insulinosécrétion au cours de la grossesse normale et au cours du DG**

La grossesse est caractérisée par des modifications fonctionnelles et des modifications structurales des îlots de Langerhans. Ces anomalies peuvent expliquer en partie les modifications rencontrées.

#### **1.2.1.1. Anomalies fonctionnelles de l'insulinosécrétion**

##### Anomalies de l'insulinémie à jeun

La première anomalie fonctionnelle rencontrée lors de la grossesse est l'augmentation de l'insulinémie à jeun. Elle augmente de manière progressive au cours de la gestation, avec une multiplication des taux par deux entre le premier et le troisième trimestre de la grossesse. Les études de Kautzky-Willer *et al.* ont montré que les insulinémies à jeun étaient identiques chez les femmes enceintes normo-tolérantes et chez les femmes avec DG, alors que celles de Zimmer *et al.* ont noté que les insulinémies des femmes avec DG étaient plus élevées. Ces différences sont en partie expliquées par le fait que les populations de femmes étudiées n'étaient pas comparables sur le Body Mass index. En effet les insulinémies à jeun les plus élevées ont été observées chez les femmes obèses avec DG.

##### Anomalies dynamiques de l'insulinosécrétion

L'hyperinsulinisme est réactionnel, prédominant en situation postprandiale, mais également réversible.

Après une hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO), les insulinémies des femmes enceintes sont également plus élevées. Mais la réponse insulinique par unité de stimulus glycémique (index insulinique) est significativement plus importante chez les femmes normo-tolérantes que chez les femmes avec DG. Les femmes avec DG ont un pic plasmatique d'insuline plus tardif que les femmes avec tolérance glucidique normale.

Après une hyperglycémie provoquée par voie intraveineuse (HPIV), les auteurs Bowes *et al.* ont démontré que la première phase de sécrétion insulinique est plus élevée chez les femmes normo-tolérantes que chez les femmes avec DG. Par contre Buchanan *et al.* ont montré que la deuxième phase de sécrétion insulinique est augmentée de manière identique dans les deux groupes.

Kautzky-Willer *et al.* ont montré que malgré l'augmentation de l'insulinémie, la sensibilité des cellules bêta au glucose (permettant le pic précoce de sécrétion insulinique) est diminuée ; ce qui pourrait expliquer en partie la perte de la phase dynamique de la première phase d'insulinosécrétion.

Dans une étude de Hornnes *et al.*, la réponse insulinique après un repas riche en protides est augmentée de manière significative en fin de grossesse dans les deux groupes de femmes, mais cette augmentation est beaucoup plus importante dans le groupe des femmes normo-tolérantes. Après perfusion d'acides aminés, elle est multipliée par trois dans les deux groupes. Dans une autre étude de Hornnes *et al.*, il n'y a aucune modification de l'insulinosécrétion dans les deux groupes, après un repas riche en lipides.

L'ensemble de ces travaux permet d'établir cinq points essentiels qui sont retrouvés de manière consensuelle dans la littérature :

- augmentation de l'insulinosécrétion chez toutes les femmes enceintes
- l'insulinosécrétion stimulée par le glucose est augmentée de manière plus importante chez les femmes normo-tolérantes que chez les femmes avec DG
- le pic plasmatique d'insuline après HGPO apparaît plus tardivement chez les femmes avec DG
- après HPIV, la première phase de sécrétion insulinique (pic précoce) est plus importante chez les femmes normo-tolérantes que chez les femmes avec DG
- l'augmentation de la deuxième phase de sécrétion insulinique (pic tardif) est identique dans les deux groupes.

Ces anomalies peuvent être en partie expliquées par des mécanismes cellulaires, notamment l'excès de proinsuline (précurseur de l'insuline). En effet, la proinsuline et ses précurseurs sont augmentés, en concentration absolue, en fin de grossesse chez les femmes normo-tolérantes (Khul *et al.*) et chez les femmes avec DG (Dornhorst *et al.*). Pour Khul *et al.*, le rapport proinsulinémie/insulinémie reste inchangé, mais avec uniquement 8 femmes dans chaque groupe. Pour Kautzky-Willer *et al.*, ce rapport est augmenté dans le DG et chez les intolérantes au glucose comparativement aux femmes sans trouble de la tolérance glucidique.

L'augmentation de la proinsulinémie de manière importante dans la première moitié de la grossesse des femmes avec DG semble être un facteur prédictif d'une détérioration de l'équilibre glycémique en fin de grossesse. Cette augmentation serait également corrélée à la nécessité de mettre en place une insulinothérapie afin de maintenir un équilibre glycémique correct pendant la grossesse.

L'insuline est dégradée de manière prépondérante dans le foie, mais peut l'être aussi dans le placenta. L'extraction insulinique dans le placenta est trop faible pour être prise en compte. Par contre l'extraction insulinique hépatique est diminuée chez toutes les femmes enceintes, quel que soit leur niveau de tolérance glucidique. Ceci pourrait être un moyen d'adaptation vis-à-vis de l'insulinorésistance au cours de la grossesse, augmentant ainsi la disponibilité de l'insuline périphérique.

Dans les mécanismes cellulaires le rôle de l'amyline ou l'islet amyloid pancreatic polypeptide sur l'insulinosécrétion a été évoqué par Kautzky-Willer *et al.*. Ils ont observé une augmentation marquée de la sécrétion d'amyline dans toutes les grossesses. Cette hypersécrétion d'amyline est identique chez les femmes avec DG et chez les femmes normo-tolérantes, et ses taux se normalisent après l'accouchement. On peut penser à une influence de l'amyline sur la sécrétion d'insuline et de proinsuline, mais ces résultats ont été obtenus dans des petits groupes de patientes et il est peu probable que les perturbations de la sécrétion d'amyline au cours de la grossesse pouvaient expliquer les différences de concentration en proinsuline.

### **1.2.1.2. Modifications structurales des îlots de Langerhans**

Pour s'adapter à l'augmentation de l'insulinosécrétion au cours de la grossesse qu'elle soit normale ou avec DG, les îlots de Langerhans subissent des modifications structurales et fonctionnelles, ainsi Sheridan *et al.* ont décrits une hypertrophie et une hyperplasie des cellules bêta.

### **1.2.1.3. Gènes et insulinosécrétion**

La glucokinase est une enzyme impliquée dans les mécanismes de l'insulinosécrétion et elle est principalement exprimée dans les cellules bêta et dans les hépatocytes. Une étude portant sur 40 femmes avec DG et ayant des parents au premier degré diabétiques a permis d'identifier deux mutations du gène de la glucokinase. Une autre étude n'a trouvé aucune association avec certaines mutations de la glucokinase dans deux groupes de femmes avec DG : un groupe avec des femmes avec tolérance glucidique normale après l'accouchement, et un autre composé de femmes présentant un DT2 en cours d'évolution. Ces travaux ne permettent pas de conclure actuellement que les mutations portant sur le gène de la glucokinase soient impliquées de façon certaine dans les anomalies de l'insulinosécrétion du DG.

## **1.2.2. Insulinorésistance au cours de la grossesse normale et au cours du DG**

L'insulinorésistance hépatique et musculaire est un phénomène physiologique au cours de la grossesse qui permet l'épargne du glucose disponible par le fœtus. Cette insulinorésistance est progressive au cours de la grossesse et réversible.

Yens *et al.* avaient noté, lors de travaux anciens, une augmentation de l'insulinosensibilité durant le premier trimestre, suivie progressivement par une élévation de la glycémie et de l'insulinémie au fur et à mesure de la grossesse. Cet auteur avait montré qu'il existait une diminution de la réponse glycémique à la perfusion d'insuline exogène au cours des deuxième et troisième trimestres. Catalano *et al.* ont montré une réduction de l'insulinosensibilité dès la 14<sup>ème</sup> semaine de gestation.

Ryan *et al.* ont étudié l'insulinorésistance au cours de la grossesse grâce au clamp euglycémique hyperinsulinique. Trois groupes étaient définis : sept femmes non enceintes et sans aucun trouble glucidique, cinq femmes enceintes (33-39 semaines d'aménorrhée) également avec tolérance au glucose normale et cinq femmes présentant un diabète gestationnel. Les taux de glucose perfusés étaient plus faibles dans le groupe des femmes enceintes avec tolérance glucidique normale et encore plus basse dans le groupe DG. Par contre il est à noter que ces femmes n'étaient appariées ni sur l'âge, ni sur le BMI.

Grâce au minimal model de Bergman permettant une mesure plus précise de l'insulinosensibilité et de la réponse insulinaire, Buchanan *et al.* ont montré que l'insulinosensibilité est diminuée au cours du troisième trimestre de grossesse chez des femmes avec DG et chez des femmes avec tolérance glucidique normale sans différence significative entre les deux groupes.

Catalano *et al.* ont étudié une population de 10 femmes présentant un DG et 6 femmes normo-tolérantes. Les deux méthodes utilisées étaient l'HIPV (hyperglycémie provoquée par voie intraveineuse) ou le clamp euglycémique hyperinsulinique. Trois périodes étaient recensées : avant la conception, au début et à la fin de la grossesse. L'insulinosensibilité était diminuée de 50 à 60 % au cours de la grossesse dans les deux groupes. La consommation de glucose par le muscle était légèrement plus basse dans le groupe DG ainsi que l'insulinosensibilité au niveau hépatique, en fin de grossesse.

Cousins *et al.* ont montré qu'en utilisant soit le clamp euglycémique hyperinsulinique, soit le minimal model, il y avait une augmentation significative de l'indice de sensibilité à l'insuline (SI) entre le troisième trimestre de la grossesse et le post-partum. Chez les femmes non diabétiques, le SI augmenterait de 43 % à 223 % entre les deux périodes.

L'indice de sensibilité à l'insuline semble être identique au cours du troisième trimestre chez toutes les femmes enceintes, quel que soit leur niveau de tolérance glucidique. Cette donnée est bien illustrée par les résultats des études de Buchanan *et al.* et Catalano *et al.*. Par contre, Cousins *et al.* notent une différence significative du SI au cours du deuxième trimestre entre les deux groupes de femmes.

Alors que certains auteurs ont montré que SI était diminué dans les mêmes proportions chez les femmes avec DG et chez les femmes avec tolérance glucidique normale, d'autres auteurs ont présenté des résultats différents. En effet, Kautzky-Willer *et al.* ont montré une réduction de l'insulinosensibilité de 84 % dans un groupe de femmes avec DG par rapport à un groupe de femmes minces non enceintes. Les femmes enceintes mais normo-tolérantes avaient également une réduction de l'insulinosensibilité, mais celle-ci restait tout de même plus élevée de 50 % par rapport au groupe DG. Ces résultats ont tous été obtenus dans des populations différentes sur le plan clinique et avec des échantillons faibles.

Par ailleurs, grâce aux méthodes utilisant des traceurs radio-isotopiques, Zimmer *et al.* ont pu démontrer que le turn-over du glucose et des acides aminés semblait être similaire dans le DG et chez les femmes normo-tolérantes. Pourtant l'insulinémie était 3 à 4 fois plus élevée dans le groupe DG. Cela pourrait suggérer une insulino-résistance significative dans le groupe DG à la fois pour le métabolisme du glucose, mais aussi pour le métabolisme des protéines.

### 1.2.2.1. Les mécanismes impliqués dans l'insulinorésistance

Ces mécanismes sont encore à l'heure actuelle mal connus.

#### Modifications de la liaison de l'insuline à son récepteur

Divers études ont été menées, certaines ont montré que la liaison de l'insuline à son récepteur était diminuée (Beck-Nielsen *et al.*), d'autres ont montré qu'elle était inchangée ou augmentée (Andersen *et al.*). Des études menées sur les récepteurs à l'insuline dans les adipocytes par Andersen *et al.* ainsi que par Hjøhnd *et al.* ont donné là aussi des résultats contradictoires. Dans l'adipocyte, la liaison de l'insuline à son récepteur est soumise aux variations hormonales.

L'insulinorésistance ne semble donc pas être expliquée par des modifications de l'affinité de l'insuline pour son récepteur.

#### Anomalies post-récepteur

Les travaux sont plutôt en faveur d'un mécanisme post-récepteur. En effet, des études chez la rate gestante et diabétique ont montré une diminution de l'activité tyrosine kinase du récepteur de l'insuline dans le foie, mais cette donnée n'a pas été confirmée dans le tissu du muscle squelettique.

Dans la cellule musculaire humaine, Friedman *et al.* ont noté une diminution de l'activité de cette enzyme de 30 à 40 % chez des femmes enceintes obèses versus des femmes non enceintes mais appariées au BMI. Cette activité était également diminuée chez des femmes avec DG. Ces mécanismes ne sont actuellement pas très bien compris.



Certaines études observent une surexpression de la différenciation d'une glycoprotéine, PC-1, chez des patients insulino-résistants, diabétiques ou non ; PC-1 pourrait inhiber l'activité tyrosine kinase du récepteur *in vitro*. Au cours de toutes les grossesses, les taux de PC-1 dans le muscle squelettique sont significativement plus élevés que chez les femmes non enceintes. Dans l'étude de Shao *et al.*, le taux de PC-1 est augmenté de 63 % dans le groupe DG versus femmes enceintes normales et de 206 % versus femmes non enceintes. Ce taux était corrélé de façon négative avec la phosphorylation du récepteur à l'insuline et à l'activité tyrosine kinase du récepteur à l'insuline. Une phosphorylation excessive des résidus sérine/thréonine de ce récepteur a été également mise en évidence au cours du DG, diminuant ainsi l'activité de la tyrosine kinase.

Cette glycoprotéine PC-1 pourrait jouer un rôle dans la diminution de l'activité de la tyrosine kinase du récepteur à l'insuline et contribuer ainsi à l'insulino-résistance du DG.

Une diminution de l'expression d'IRS1 a également été rapportée au niveau de la cellule musculaire de rat dans l'étude de Saad *et al.* : les taux d'IRS1 sont diminués dans le foie et dans le muscle de rates gestantes. La phosphorylation d'IRS1 est également diminuée dans le foie et dans le muscle. La diminution de l'expression d'IRS1 ou de sa phosphorylation pourrait ainsi diminuer l'association d'IRS1 avec la PI3-kinase.

Chez les femmes, les taux d'IRS1 étaient diminués de 22 % dans le muscle en fin de grossesse et de 44 % pour les femmes avec DG par rapport aux sujets contrôles non enceintes. La phosphorylation d'IRS1 était réduite respectivement de 28 % chez les femmes normo-tolérantes et de 41 % chez les femmes avec DG. Par contre, les taux d'IRS2 sont élevés dans le muscle squelettique des femmes enceintes. L'augmentation d'IRS2 pourrait faire suite à l'augmentation des taux de progestérone, ce qui pourrait suggérer une surexpression de l'activité physiologique d'IRS2 pour préserver une fonction des cellules bêta correcte.

### Anomalie de l'action périphérique de l'insuline au niveau du tissu adipeux

De possibles anomalies au niveau du transport du glucose au niveau du tissu adipeux ont été évoquées. Dans leur étude, Garvey *et al.* ont montré que la moitié des femmes avec DG avaient une réduction du contenu cellulaire en Glut 4 en comparaison aux sujets contrôles, avec des perturbations de la translocation des transporteurs Glut 4 vers la membrane plasmique.

Des anomalies de l'oxydation des acides gras libres et du TNF alpha ont aussi été évoquées afin d'expliquer l'insulinorésistance.

### Anomalie de l'action périphérique de l'insuline au niveau du muscle squelettique

Les taux de Glut 4 dans la cellule musculaire sont normaux au cours du DG. Il existe une diminution de la glycolyse dans le tissu musculaire au cours de la grossesse non pathologique. L'activité de la glucose 6 phosphatase déshydrogénase est plus élevée dans le muscle des femmes enceintes, suggérant une augmentation de la synthèse locale en acides gras libres favorisant ainsi la réduction de la glycolyse.

### Anomalie de l'action périphérique de l'insuline au niveau du foie

Dans le DG, il y a peu de données disponibles par rapport au DT2, où le foie est une cible importante de l'insulinorésistance. La stimulation par l'insuline de la pénétration du glucose dans les hépatocytes pour la synthèse de glycogène est identique chez la rate gestante ou non. Par contre, l'effet inhibiteur de l'insuline sur la production hépatique de glucose chez le lapin en cours de gestation est moins important que chez les sujets contrôles, expliquant en partie la diminution de la tolérance glucidique.

### **1.2.3. Facteurs modulant la sécrétion insulinaire et favorisant l'insulinorésistance**

#### **1.2.3.1. Implications hormonales**

La production d'hormones au cours de la grossesse débute avec l'implantation du trophoblaste. Ces hormones modifient immédiatement le métabolisme des nutriments pour donner en priorité les produits métaboliques au fœtus en croissance. Un mécanisme de stockage doit être débuté rapidement lors de la grossesse pour empêcher la mère de souffrir d'hypoglycémies délétères entre les repas, car le fœtus continue à utiliser les réserves de la mère. L'homéostasie glucidique de la mère est maintenue par une interaction entre les différentes hormones maternelles destinées à augmenter le stockage des graisses, à diminuer les dépenses énergétiques et à retarder la clairance du glucose.

#### Les œstrogènes

Les œstrogènes ne peuvent pas être synthétisés par le placenta seul ; c'est pourquoi le placenta aromatise d'abord les androgènes du fœtus. Le taux des œstrogènes s'élève vers le trente-cinquième jour de la conception. Les œstrogènes ont de faibles propriétés anti-insuliniques. Chez des rats traités par ces hormones, la glycémie diminue et l'insulinémie est multipliée par deux après injection de glucose en IV. Sur des cultures de cellules adipocytaires de rat en présence d'œstrogènes, le transport du glucose n'est pas modifié, par contre la liaison de l'insuline à son récepteur est accrue.

#### La progestérone

La progestérone a un effet direct sur le métabolisme glucidique. Sa concentration s'élève au soixante-cinquième jour de la conception et atteint son maximum vers la trente-deuxième semaine.

Chez le rat, elle augmente de 40 à 60 % la réponse de l'insulinosécrétion au glucose mais ne modifie pas la tolérance glucidique, les études divergent sur son effet sur la liaison de l'insuline à son récepteur et elle diminue le transport du glucose.

Nelson *et al.* n'ont pas observé de perturbations de la captation du glucose par les tissus insulinosensibles mais une réduction de la capacité de l'insuline à diminuer la production hépatique du glucose.

### La prolactine

Les taux de prolactine sont augmentés au cours de la grossesse d'un facteur 5 à 10. Dans des cellules de rat incubées en présence de prolactine, la sécrétion de l'insuline est accrue parallèlement. Dans des adipocytes de rats en culture, la prolactine diminue le transport du glucose mais ne modifie pas la liaison de l'insuline à son récepteur.

Pour Mickaëls *et al.*, la prolactine stimulerait la communication intercellulaire des cellules bêta des îlots de Langerhans indépendamment de toute stimulation glucidique ; la prolactine semblerait être nécessaire, de manière précoce, à la stimulation de l'hypertrophie des cellules pancréatiques maternelles.

Dans leur étude Skouby *et al.* n'ont constaté aucune différence des taux basaux de prolactine pendant la grossesse et des taux de prolactine dans le post-partum entre un groupe de 15 femmes normo-tolérantes et 15 femmes avec DG. Après stimulation glucidique, aucune modification n'était observée et aucune corrélation n'était retrouvée entre la prolactinémie et la détérioration glucidique.

### Le cortisol

Le cortisol est sûrement l'hormone la plus diabétogène. La sécrétion du cortisol est stimulée par une augmentation de la production hépatique de la globuline (CBG) et sa concentration est deux fois et demi fois plus élevée en fin de grossesse. Au cours d'un clamp euglycémique hyperinsulinique associé à la perfusion de cortisol pendant 24 heures, Rizza *et al.* ont noté chez l'homme une augmentation de la production hépatique de glucose et une diminution de l'insulinosensibilité. Giogino *et al.* ont montré chez le rat que l'insulinorésistance induite par les glucocorticoïdes provenait d'une anomalie post-récepteur, et constataient une phosphorylation diminuée de la tyrosine au niveau du récepteur à l'insuline et une diminution du contenu IRS1 au niveau de la cellule musculaire.

### L'hormone lactogène placentaire

Cette hormone augmente au cours de la grossesse et elle est primordiale dans le développement de l'insulinorésistance au cours de la gestation. Après 12 heures de perfusion d'hCs, on note une élévation de l'insulinémie et de la glycémie au décours d'une HGPO. Dans des cellules adipocytaires de rat en culture et en présence d'hCs, le transport du glucose diminue mais la liaison de l'insuline à son récepteur n'est pas modifiée. Les mécanismes exacts ne sont pas encore précisés.

### 1.2.3.2. Leptine et insulino-résistance

La leptine est synthétisée par les cellules du trophoblaste, mais aussi par les cellules du liquide amniotique *in vitro* et *in vivo*, et son taux augmente progressivement au cours de la grossesse. La leptine peut donc être ajoutée aux hormones placentaires pouvant jouer un rôle dans le métabolisme glucidique pendant la grossesse. Highman *et al.* ont montré sur un groupe de 10 femmes enceintes normo-tolérantes une augmentation de 66 % des taux de leptine entre le début et la fin de la gestation. Pour Sivan *et al.*, les taux circulants de leptine s'élèvent de 100 à 200 % durant la grossesse normale, avec un maximum entre les 20<sup>èmes</sup> et 30<sup>èmes</sup> semaines de grossesse. Vingt-quatre heures après l'accouchement, les taux de leptine reviennent rapidement à la normale avec des taux inférieurs à ceux du premier trimestre de la gestation.

Festa *et al.* ont étudié les taux de leptine au cours d'une HGPO dans une population de 221 femmes enceintes comprenant 166 femmes normo-tolérantes et 55 avec DG. Ils ont observé une hypoleptinémie dans le DG après ajustement sur le BMI, l'âge, l'âge gestationnel et la glycémie à jeun. Par contre dans une étude plus récente, Kautzky-Willer *et al.* ont plutôt retrouvé une hyperleptinémie chez les femmes avec DG.

Lepercq *et al.* ont observé que les taux de la protéine et de son ARNm sont accrus dans le placenta humain. Ils ont comparé un groupe de 14 femmes enceintes normo-tolérantes et un groupe de 11 femmes diabétiques (7 DT1 et 4 DG nécessitant une insulinothérapie). Les concentrations plasmatiques de leptine étaient comparables dans les deux groupes mais les taux d'ARNm et de la leptine au niveau du placenta et du cordon ombilical étaient plus élevés chez les femmes diabétiques que chez les femmes normo-tolérantes.

Il n'y a donc pas de corrélation entre les taux circulants maternels de leptine et sa concentration placentaire chez les femmes enceintes diabétiques avec insulinothérapie. On peut aussi déduire que la production placentaire de leptine est régulée in utero et que l'insuline est certainement un important modulateur de l'expression de la leptine. L'action de la leptine sur les tissus périphériques lors de la grossesse, sur l'insulinosécrétion et l'insulinosensibilité n'a pas encore été évaluée (2).

#### **1.2.4. Synthèse**

La grossesse est marquée par une insulino-résistance majeure permettant de s'adapter aux modifications du métabolisme glucidique, et permettant l'épargne du glucose maternel qui reste disponible pour le fœtus. Cette insulino-résistance apparaît au cours du deuxième trimestre et s'accroît durant le troisième trimestre. Elle est transitoire et s'améliore en post-partum. Parallèlement à cette insulino-résistance, il y a une augmentation importante de l'insulinosécrétion chez toutes les femmes enceintes. Par contre chez les femmes avec DG, la sécrétion insulinique est altérée en réponse à une charge orale en glucose. Le pic plasmatique d'insuline est plus tardif au cours de l'HGPO et la première phase de sécrétion insulinique au cours de l'HIPV est défaillante. L'insulino-résistance et/ou les anomalies de l'insulinosécrétion sont liées à la production d'hormones placentaires mais aussi vraisemblablement à la leptine et à d'autres facteurs comme les acides gras libres (2).

Le DG est la conséquence de l'exagération de cette insulino-résistance suivie des anomalies de l'insulinosécrétion. Une hyperglycémie maternelle va apparaître, provoquant une hyperglycémie fœtale par mécanisme de diffusion facilitée par le placenta (le glucose traverse le placenta mais pas l'insuline maternelle) et un hyperinsulinisme fœtal réactionnel (3).

Pour les auteurs Geronooz *et al.* et Lain *et al.*, chez les femmes sans excès de poids préalable, le défaut insulinosécrétoire domine alors que chez les femmes avec surpoids, c'est surtout la résistance à l'insuline qui explique les anomalies de l'homéostasie glycémique (3).

Les mécanismes impliqués dans le DG sont les mêmes que ceux impliqués dans le DT2. Il se pourrait que ces deux formes de diabète soient la même entité, l'un vue à un stade plus précoce de l'évolution, l'autre vue plus tardivement (2).

## **1.3.Epidémiologie**

### **1.3.1. Prévalence**

La prévalence du diabète gestationnel est très variable selon la population étudiée et dépend du test diagnostique utilisé.

Aux Etats-Unis en 2011, le CDC (*Centers for disease control and prevention*) présentait les dernières estimations basées sur les enquêtes les plus récentes (*National Diabetes Fact Sheet*). Le diabète gestationnel touche 2 à 18 % des femmes enceintes aux Etats-Unis, selon les populations étudiées et les critères diagnostiques utilisés (5): la prévalence se situant autour de 3,8 % chez les caucasiennes, 5,1 % chez les amérindiennes et 6,3 % dans les populations asiatiques (4).

La prévalence du DG peut aller jusqu'à 22 % dans des populations très particulières (Inde, Sardaigne, Proche-Orient) (4).

En 2014, l'IDF (International Diabetes Federation) écrit sur son site internet qu'une femme enceinte sur 25 dans le monde développe un diabète gestationnel (6).



Les données canadiennes, fournies par le *National Longitudinal Survey of Children and Youth* de 1994-1995, indiquent que 6,5 % des femmes ont rapporté un diabète gestationnel au cours de leur dernière grossesse; pour leur part les résultats de l'étude *Toronto Tri-Hospital Gestationnal Diabetes Project (TTH)*, publiés en 1995, rapportent une incidence de 3,8 % dans la population étudiée (7).

Une étude australienne publiée dans le journal *Diabetes Care* en 1998 portant sur l'ensemble des naissances enregistrées entre 1995 et 2005 dans une région d'Australie, la Nouvelle Galles du Sud, soit 956 738 naissances, indique que durant cette période, la prévalence du diabète gestationnel est passée de 3,0 % à 4,4 % des femmes enceintes, soit une augmentation de 45 % (8).

En Europe, les prévalences sont très variables, plutôt basses en Europe du Nord (de 0,6 % à 3,6 %), plus élevées dans des populations comme l'Italie et la France, où le taux de prévalence se situe autour de 6 % (4).

D'après le texte sur les recommandations pour la pratique clinique à propos du diabète gestationnel, élaboré en décembre 2010 par le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) et la Société francophone du diabète (SFD), la prévalence du diabète gestationnel en France, dans les conditions actuelles de dépistage, est estimée entre 2 et 6 %, mais peut être beaucoup plus élevée dans des populations spécifiques : la tendance actuelle va vers une augmentation de la prévalence (9). En France, les données en terme de prévalence sont faibles. Le registre AUDIPOG, qui concerne l'ensemble du territoire métropolitain, rapporte des prévalences de 3,8 % en 2004 et 4,5 % en 2005. Mais il n'est pas précisé dans cette étude si le dépistage était systématique ou sur facteurs de risque, ni quels étaient les critères diagnostiques. L'étude DIAGEST (région Nord/Pas-de-Calais) avait montré que la prévalence du DG était de 6,1 % en 1992, avec dépistage systématique et critères diagnostiques de Carpenter et Coustan (4).

Selon la HAS, la part de chacun des deux groupes de femmes dans la prévalence globale n'est pas connue, mais la prévalence du diabète gestationnel, de 1 à 14 % selon les populations (1), est d'autant plus élevée que la prévalence du diabète de type 2 en population, à laquelle est liée la prévalence du DG, est élevée et en forte augmentation. D'autre part, la prévalence varie avec les seuils diagnostiques utilisés : plus le seuil diagnostique est bas, plus le nombre de femmes diagnostiquées est élevé et donc la prévalence du DG augmente (1).

On ne dispose pas de donnée française sur l'évolution de la prévalence du DG au cours du temps. Cependant la tendance des études publiées, notamment en Amérique du Nord ou en Australie, va vers une augmentation de la prévalence, essentiellement expliquée par l'augmentation de la prévalence de l'obésité dans des populations de femmes de plus en plus jeunes (4).

Le changement de mode de vie de ces dernières années (diminution de l'activité physique et augmentation de la consommation calorique) ainsi que l'âge, plus vieux, des femmes enceintes dans certains pays pourraient aussi expliquer l'augmentation de la prévalence du DG.

### 1.3.2. Facteurs de risque

S'il y a un risque accru de diabète pendant la grossesse, c'est que la grossesse est par nature diabéto-gène car il existe physiologiquement durant cette période un état d'insulinorésistance qui va s'aggraver progressivement avec le déroulement de la grossesse.

Les facteurs de risque principaux du diabète gestationnel sont :

-**la surcharge pondérale** : indice de masse corporelle (IMC : poids en kg divisé par le carré de la taille exprimée en mètre) maternel avant la grossesse : seuil entre 25 et 30 kg/m<sup>2</sup> selon les études et /ou les recommandations internationales. L'IMC est considéré comme un facteur à fort impact. Il existe une association forte entre le surpoids à l'âge adulte et le risque de DG. Dans la Nurses'Health Study, un IMC > 25 kg/m<sup>2</sup> à l'âge adulte multipliait par 2,36 le risque de développer un DG. Dans leur méta-analyse, Torloni *et al.* estimaient que pour chaque augmentation de 1 kg/m<sup>2</sup> de l'IMC, la prévalence du DG augmentait de 0,92 %. Le risque relatif de DG pour le surpoids (IMC > 25 kg/m<sup>2</sup>), l'obésité modérée (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>) et l'obésité morbide (IMC > 40 kg/m<sup>2</sup>) était respectivement de 1,97, de 3,01 et de 5,55 (10).

-**l'âge maternel** : seuil entre 25 et 40 ans selon les études et/ou les recommandations internationales.

L'étude menée en Australie entre 1995 et 2005 montre que le risque de DG est fortement accru par l'âge : 6,13 fois plus élevé chez les femmes enceintes après 40 ans que celles âgées de 20 ans durant cette période (8). Pour le service de diabétologie de l'hôpital européen Georges Pompidou le seuil est de 40 ans (11). Pour Galtier *et al.*, le risque de DG est multiplié par 4 dans la tranche d'âge 30-34 ans et par 5,6 entre 35-39 ans (10).

-**les antécédents familiaux au premier degré de diabète**

-**l'origine ethnique** : les femmes d'origine caucasienne sont à plus faible risque d'après la HAS.

L'étude australienne menée pendant 10 ans montre que chez les femmes migrantes originaires d'Asie du Sud, le risque de DG est 4,33 fois plus élevé que chez les femmes nées en Australie (8).

-**les antécédents obstétricaux de diabète gestationnel ou de trouble glycémique transitoire** : pour Galtier *et al.*, le taux de récurrence se situe entre 30 et 84 % (10).

-**les antécédents obstétricaux de macrosomie** (poids de naissance supérieur au 90<sup>e</sup> percentile pour l'âge gestationnel et le sexe ou par un poids de naissance supérieur à 4 000 ou 4 500 g quel que soit l'âge gestationnel) (9).

-**le syndrome des ovaires polykystiques** (grade B) : ce syndrome est associé à un risque accru mais modéré de DG (9) (10).

-**l'apparition d'une macrosomie ou d'un hydramnios** (trop de liquide) à l'échographie (ELENA : réseau de Santé en Périnatalité Loire Nord-Ardèche et pour le service de Diabétologie de l'HEGP : Hôpital Européen Georges Pompidou) (13) (11).

-**l'apparition d'une glycosurie** détectée lors des deux premiers trimestres de la grossesse (12).

-**le niveau socio-économique** est également un facteur de risque : le risque de DG dans l'étude australienne menée entre 1995 et 2005, augmente de 54% à 74%, inversement corrélé au niveau socio-économique, par rapport aux femmes dont ce niveau est le plus élevé (8).

-**la prise de poids durant la grossesse** : des auteurs américains publient en mars 2010 dans la revue *Obstetrics and Gynecology*, une étude sur la relation entre la prise de poids au début de la grossesse, c'est-à-dire avant la réalisation de l'épreuve de charge glucosée entre la 24<sup>ème</sup> et la 28<sup>ème</sup> semaine de grossesse pour dépister le diabète gestationnel, et le risque de développer un DG durant la grossesse. Cette étude cas-contrôle compare 345 femmes ayant présenté un DG et 800 femmes indemnes de DG, le dépistage du DG se fait par un test d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) de 3 h après une charge orale de 100 g de glucose. Après ajustement sur divers critères (âge, origine ethnique, IMC pré-conceptionnel), le risque de DG augmente parallèlement à l'importance de la prise de poids durant la grossesse. Comparées à celles qui ont pris le moins de poids (moins de 0.27 kg/semaine), celles qui ont pris 0.27 à 0.40 kg/semaine ont un risque de DG augmenté de 43%, et celles qui ont pris le plus de poids (0.41 kg/semaine ou plus) ont un risque de DG augmenté de 74%. Ce risque augmenté de DG est essentiellement attribuable à l'augmentation pondérale durant le premier trimestre, et l'association entre l'importance de cette prise de poids et le risque de DG est plus forte chez les femmes avec une surcharge pondérale avant le début de la grossesse ou d'origine ethnique non caucasienne (14).

-**l'obésité familiale maternelle** avec IMC>30 (service de diabétologie de l'HEGP) (11).

Pour le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (texte des recommandations en 2010), seuls les sept premiers facteurs de risque sont caractéristiques : **la surcharge pondérale, l'âge, l'origine ethnique, les antécédents familiaux au premier degré de DT2, les antécédents obstétricaux de DG ou de macrosomie, le syndrome des ovaires polykystiques**. Le niveau socio-économique, la multiparité, la grossesse multiple et la prise de poids ne semblent pas être des facteurs de risque indépendants de DG (gradeB) (9).

Pour le service de Diabétologie de l'Hôpital Européen Georges Pompidou (en 2015), il suffit d'un des facteurs de risque suivants : âge > 40 ans, antécédents familiaux de diabète, obésité maternelle ou personnelle avec IMC > 30, antécédents de DG, antécédents de macrosomie, macrosomie ou hydramnios à l'échographie, pour faire partie du groupe à risque (11).

En 1997, Lejeune V. et Milliez J. du service de Gynécologie-Obstétrique de l'hôpital Saint-Antoine, Paris, ont réalisé une revue de la littérature afin d'étudier l'intérêt du dépistage systématique du DG. Les facteurs de risque sont mal définis et certains sont extrêmement discutés. Les plus fréquemment cités sont l'obésité, l'âge maternel élevé, la parité, l'origine ethnique asiatique ou noire, les antécédents familiaux de diabète et les événements pouvant faire suspecter un diabète gestationnel lors d'une précédente grossesse (antécédents de macrosomie, mort fœtale in utero, hydramnios). Cependant, lors d'études sur des effectifs importants et avec des analyses statistiques multivariées éliminant les facteurs associés, seuls l'âge maternel et l'obésité augmentent statistiquement et indépendamment le risque de survenue d'un DG pour Engelgau *et coll.*, alors que pour Sacks *et coll.* l'âge maternel n'est pas un facteur de risque indépendant, contrairement à la parité, l'origine ethnique, la corpulence et la prise de poids au cours de la grossesse. Pour ce qui est de l'origine ethnique, Dornhorst indique que le DG est, par rapport aux femmes européennes, respectivement 11, 8, 6 et 3 fois plus fréquent chez les femmes venant du sub-continent indien, de l'Asie du Sud-Est, du pourtour méditerranéen et de l'Afrique noire. Cependant, ces femmes de ces différentes ethnies, généralement présentes dans nos pays, ont souvent d'autres facteurs de risque associés (12).

La multiplicité des facteurs de risque et leurs interactions rendent complexes la prédiction individuelle du risque de DG.

## **1.4.Symptômes**

Comme pour le diabète, le diabète gestationnel peut passer inaperçu, être asymptomatique ou présenter des symptômes similaires : polydipsie (soif intense), polyurie (mictions abondantes), fatigue importante.

## **1.5.Conséquences du diabète gestationnel**

Le diabète gestationnel est associé à un ensemble de complications ou pathologies tant chez la mère que chez l'enfant, à court et à long terme.

### **1.5.1. Complications maternelles à court terme**

#### **1.5.1.1. Hypertension gravidique, Pré-éclampsie et Césarienne**

Cf. Annexe 1

L'hypertension artérielle gravidique (HTG) est définie par une pression artérielle systolique PAS  $\geq$  140 mm Hg et/ou une pression artérielle diastolique  $\geq$  90 mm Hg, survenant après 20 SA et disparaissant avant la fin de la 6ème semaine du postpartum.

La pré-éclampsie (PE) est définie par une association d'une HTG à une protéinurie ( $> 0,3$  g/24h).

Pour le CNGOF, le DG est associé à un risque accru de pré-éclampsie et de césarienne. Ces risques sont corrélés de façon positive et linéaire au degré de l'hyperglycémie initiale. Le surpoids, défini par un IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>, et l'obésité, définie par un IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, sont des facteurs de risque de pré-éclampsie et de césarienne indépendamment de l'hyperglycémie maternelle. Leur association avec le DG augmente les risques de pré-éclampsie et de césarienne par rapport aux femmes diabétiques ayant un IMC normal (grade B) (9).

Pour F. Duron du service d'endocrinologie de l'Hôpital Saint Antoine, Paris, la mère, dont le diabète vient d'être découvert, qui est indemne de complications dégénératives, et dont le trouble glycémique est traité, est relativement peu exposée dans l'immédiat, encore que l'incidence de l'hypertension artérielle et de la pré-éclampsie demeure plus fréquente chez les femmes atteintes de DG, surtout si elles sont obèses et que l'incidence des césariennes soit directement fonction de la tolérance glucidique (15).

D'après le rapport de la HAS, les risques maternels classiquement associés au DG sont l'hypertension artérielle gravidique et la pré-éclampsie. Une revue systématique de la littérature sur le thème « hypertension gravidique, pré-éclampsie et diabète gestationnel » a été réalisée par l'*Agency for Healthcare, Research and Quality* en 2003. Les articles publiés sur ce thème entre janvier 1994 et décembre 2011 ont été systématiquement analysés. Sur 18 articles originaux retenus pour leurs qualités méthodologiques, les auteurs ont jugé que les études d'observation étaient peu concluantes en ce qui concerne l'accroissement du risque de pré-éclampsie chez les femmes ayant un DG. Le risque de pré-éclampsie serait similaire, de l'ordre de 9 % chez les femmes ayant un DG non traité, chez les femmes ayant un DG traité et chez les femmes n'ayant pas de DG. Cette revue a été complétée en recherchant les articles originaux publiés sur ce thème depuis 2001 et en recherchant les études chez des femmes n'ayant pas de DG mais ayant une intolérance au glucose.



Neuf articles ont été identifiés et analysés, quatre études d'observation ont été réalisées à partir de registres et incluaient de nombreux sujets, et les résultats de quatre études cas-témoins et d'une étude prospective, avec des effectifs plus réduits, ont été analysés.

La conclusion de la HAS est la suivante : l'HTA gravidique et la pré-éclampsie sont plus fréquentes chez les femmes ayant un diabète gestationnel. Les données de la littérature ne permettent pas de conclure définitivement sur l'existence d'un lien de causalité. En revanche, l'analyse des études contrôlées (cas-témoins) suggère la prépondérance d'un terrain commun qui pourrait expliquer cette association statistique. La prise en compte des facteurs de risque communs à l'HTA gravidique (ou à la pré-éclampsie) et au diabète gestationnel, en particulier l'âge et l'IMC diminue la force de l'association entre HTA gravidique et DG ; et montre que les effets de l'âge et de l'IMC sont probablement plus importants que le niveau de la glycémie maternelle sur le niveau de la pression artérielle au cours de la grossesse. Aucune étude, pour la HAS, n'a permis d'évaluer l'efficacité de la prise en charge du DG pour réduire l'hypertension gravidique et ses complications, et inversement (1) (Annexe 1).

Dans une directive clinique publiée en 2002, la Société des Obstétriciens et Gynécologues de Canada (SOGC) rappelle qu'en effet l'augmentation de l'incidence de la pré-éclampsie, chez les femmes atteintes de diabète avant leur grossesse est un fait bien établi, mais que les rapports sur l'effet du DG sur l'apparition de troubles liés à l'hypertension pendant la grossesse sont contradictoires et qu'il n'existe pas de résultats concluants prouvant que le diagnostic et le traitement du DG aient un effet sur le taux de pré-éclampsie. Le traitement du DG réduit l'incidence de macrosomie, sans se traduire par un taux plus bas de césariennes. Dans l'étude *TTH*, les femmes traitées pour leur DG ont eu un taux plus élevé de césariennes (33 % c. 20 %), en dépit d'un taux plus bas de macrosomies. Une revue de la banque de données Cochrane, portant sur l'effet du régime diététique sur les issues de grossesse compliquées par une intolérance au glucose, n'a révélé aucun effet sur le taux de césariennes (7).

Les résultats de l'étude DIAGEST menée dans la région Nord-Pas-de-Calais, et qui compare 236 diabètes gestationnels à 111 grossesses témoins sont les suivants : 16,7 % pour le groupe DG vs 4,5 % pour le groupe contrôle pour l'HTA gravidique et la pré-éclampsie, 20,0% vs 9,0% pour le taux de césarienne (12). (Tableau 1)

Tableau 1. Résultats de l'étude DIAGEST

	Diabète gestationnel	Groupe contrôle	
HTA gravidique et pré-éclampsie	16,7 %	4,5 %	p <0,001
Macrosomie (PN > 90 <sup>e</sup> p)	22,2 %	11,1 %	p <0,05
Césarienne	20,0 %	9,0 %	p <0,001
Prématurité (<37 SA)	9,3 %	3,6 %	p =0,06
Apgar <7 à 1 min	4,7 %	0,0 %	p <0,05
Détresse respiratoire	6,0 %	0,9 %	p <0,05
Transfert en néonatalogie	10,7 %	2,5 %	p <0,05
Hyperbilirubinémie	4,4 %	0,0 %	p <0,05

L'article publié en 1997 par Lejeune et Milliez du service d'endocrinologie de l'hôpital Saint Antoine, Paris, rapporte qu'il existe plus souvent une hypertension artérielle dans le DG (14,6 % contre 2,2 % chez les témoins pour Greco et coll.) (12).

#### **1.5.1.2. Autres risques**

Ce même article rapporte aussi qu'il existe plus souvent des infections urinaires, et que le taux de prématurité est augmenté dans certaines séries (12).

L'étude DIAGEST affiche un résultat pour le taux de prématurité (<37 semaines d'aménorrhée) de 9,3 % dans le groupe DG contre 3,6% dans le groupe témoin (tableau 1) (12).

Pour le CNGOF les taux d'extraction instrumentale, de déchirure périnéale sévère et d'hémorragie du post-partum ne sont pas modifiés par le DG (grade B). Des troubles psychologiques à type d'anxiété et d'altération de la perception de soi peuvent apparaître suite à l'annonce du diagnostic de DG (grade C). Le traitement du DG diminue le risque de dépression du post-partum (grade B) (9).

### **1.5.2. Complications maternelles à long terme**

**Les risques principaux sont le risque de récurrence de DG et/ou d'apparition ultérieure d'un diabète de type 2.**

Le texte sur les recommandations pour la pratique clinique du CNGOF en 2010 indique un risque de récurrence variant de 30 à 84 % selon les études (grade B). Il précise aussi que le DG expose à un risque ultérieur accru de DT2, multiplié par 7 (grade B). Ce risque augmente avec le temps et persiste au moins 25 ans (grade C). Les risques de survenue du syndrome métabolique sont multipliés par 2 à 5 (grade B), ceux de pathologies cardiovasculaires par 1,7 environ (grade B) (9). D'après Kjos, en 1994, le risque de diabète permanent après un DG est évalué à près de 50 % à 5 ans et à plus de 60 % à 10 ans selon les études. En cas de survenue d'un diabète permanent, la morbidité est nettement augmentée avec un risque d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral multiplié par 2 et de cécité multiplié par 5 (12).

La première étude sur le risque de DT2 est l'étude historique de O'Sullivan aux États-Unis. Après 28 ans de suivi de 615 DG, il y avait 36 % de diabète (5 % dans les témoins) et 13 % d'intolérance glycémique (2 % chez les témoins). Les obèses étaient plus exposées que les femmes minces. Dans celle de Damm au Danemark, les 241 femmes suivies n'avaient pas eu besoin de traitement par insuline ; le protocole de dépistage était un peu différent de celui de Carpenter et Coustan. Néanmoins, après une médiane de suivi de 8 ans, 17 % des femmes avaient une intolérance au glucose, 17,4 % avaient un diabète (14 % de DT2, 3 % de DT1). Dans le groupe témoin, 5,3 % avaient une intolérance au glucose, aucune n'était devenue diabétique (16).

Coustan aux États-Unis a suivi une cohorte de 350 femmes pendant 7 à 10 ans ; 91 % d'entre elles étaient blanches, 5 % latino-américaines, 2 % noires et 2 % asiatiques. La survenue d'une intolérance et/ou d'un diabète était de 30 % (16). D'après Kjos, chez les femmes latino-américaines, le risque de survenue d'un DT2 s'élève à 80 % à 5 ans. Ce taux élevé s'explique par la prévalence très élevée du diabète de type 2 dans cette population (16).

Une étude suédoise, publiée en mars 2010 dans la revue *Diabetologia*, a suivi 174 femmes ayant eu un DG, avec réalisation de test de tolérance au glucose (75 g par voie orale), 1 an, 2 ans et 5 ans après l'accouchement. A 5 ans, 30 % de ces femmes ont développé un diabète patent, et 51 % présente une tolérance au glucose anormale. Celles qui sont devenues diabétiques avaient durant la grossesse des glycémies à jeun et un taux d'Hb1A1c plus élevés que les autres. Un taux d'Hb1Ac > 5,7 % et une glycémie à jeun > 0,95 g/l durant la grossesse sont des facteurs prédictifs indépendants du risque de diabète ultérieur, associés à une augmentation de 4 à 6 fois du risque de développer un diabète durant les 5 ans suivants l'accouchement par comparaison à celles qui avaient les taux les plus bas. Le nombre de grossesses antérieures et les antécédents familiaux de diabète chez des parents du premier degré, sont également pour ces auteurs des facteurs prédictifs indépendants du risque de diabète patent dans les 5 ans suivant la grossesse avec DG, risque alors multiplié par 4 (14).

Pour le CNGOF, certains facteurs sont associés à un risque plus élevé de DT2 après un DG : surcharge pondérale, diagnostic du DG avant 24 SA, glycémies de l'HGPO diagnostique élevées, nécessité d'une insulinothérapie (9) ; mais le risque lié aux antécédents familiaux n'est pas suffisamment évalué (9). Au contraire pour F.Duron les femmes ayant des antécédents familiaux de diabète, surtout du côté maternel, sont à haut risque, ainsi que les femmes ayant en postpartum un rapport proinsuline/insuline augmenté (mais cet examen n'est pas pratiqué en routine) (15). Enfin pour le CNGOF, l'allaitement ou la contraception ne modifient pas le risque (9).

Dans un article publié en 2006 dans la revue Diabetes, Kristian Lobner et ses collaborateurs décrivent un certain nombre de facteurs prédictifs de diabète survenant à distance du diabète gestationnel dans une cohorte de 302 femmes suivies après leur DG. Ces femmes ont été suivies pendant 8 ans en moyenne et des HGPO ont été réalisés 9 mois et 2, 5 et 8 ans après le DG. Le risque à 8 ans d'un diabète définitif était de 52,7 % (soit 130 cas de diabète avéré à distance du DG). Les facteurs de risque significatifs étaient : la présence d'anticorps anti-GAD, la nécessité d'une insulinothérapie durant la grossesse, un IMC > 30 kg/m<sup>2</sup> et plus de deux grossesses antérieures (même en l'absence de DG lors de ces grossesses précédentes). En cas d'auto-immunité, la présence d'un HLA DRB1\*03 (DR3) ou d'un HLA DRB1\*04-DQB1\*0302 (DR4-DQ8) est associé à un risque de diabète ultérieur de 96 %. En revanche la CRP, l'âge maternel, les antécédents familiaux de diabète chez la mère, la durée de la gestation, le poids de naissance de l'enfant ne sont pas pour les auteurs des facteurs prédictifs de diabète ultérieur en cas d'antécédent de DG (17).

Pour la SOGC, chez les femmes atteintes de DG, le risque de voir apparaître un DT2 est plus élevé et l'importance de ce risque varie selon les groupes ethniques : 9 % chez les femmes de race blanche, 11,9 % chez les femmes d'Amérique centrale et d'Amérique du Sud et 25 % chez celles d'origine méditerranéenne ou orientale. Des études ayant un suivi de longue durée ont constaté que l'incidence globale du DT2, après une première grossesse diagnostiquée s'élevait à 40 % et ce chiffre peut atteindre 70 % chez les femmes autochtones canadiennes (7).

Une revue systématique avec méta-analyse a été publiée en 2009 par Bellamy *et al.*. Les critères d'inclusion étaient les suivants : étude rétrospective ou prospective avec groupe témoin et excluant les patientes connues DT1 ou DT2, testées au moins 6 semaines post-partum. Vingt études de cohorte ont été retenues dans cette méta-analyse. Parmi les 675 455 femmes suivies, 10 859 ont présenté un DT2. Ces populations étaient majoritairement caucasiennes. Les ajustements ont porté sur l'ethnie, l'âge, l'IMC, la durée de suivi. Le risque relatif de DT2 était de 7,43 (IC 95 % [4,79-11,51]). Le risque à moins de 5 ans après un DG était de 4,69 ; au-delà de 5 ans de 9,34 (4).

L'étude DIAGEST2 réalisée dans la région Nord/Pas de Calais est une étude prospective de suivi de femmes caucasiennes ayant fait un DG ou une hyperglycémie modérée de la grossesse. Après un suivi de 6,75 années (taux de suivi de 70,7 %), 39,9 % des patientes des patientes DG ont un trouble de la tolérance glycémique : 18 % de DT2, 13,4 % intolérance et 8,5 % hyperglycémie modérée à jeun (figure 1) (4).

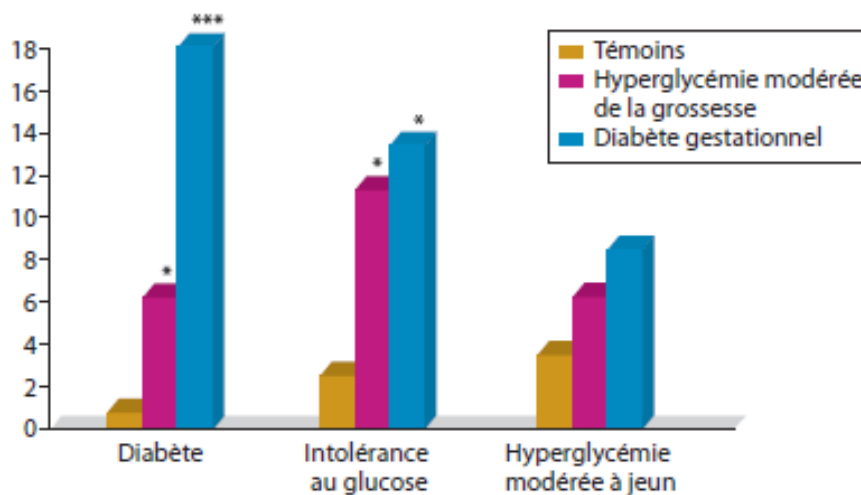


Figure 1 : Prévalence de DT2 à 6 ans chez des femmes ayant eu un DG dans l'étude DIAGEST

Un syndrome métabolique ou certains de ses éléments sont également plus souvent retrouvés après un DG (4). La fréquence de survenue de maladies cardiovasculaires est aussi augmentée (4).

Le DT2 peut apparaître rapidement dans le post-partum mais le sur-risque est durable, au moins 25 ans. La fréquence du DT1 ne semble pas plus élevée ; cependant le DG peut en être le révélateur (4).

Le risque de survenue d'un DT1 ne semble pas plus fréquent après un DG, mais le DG peut en être le révélateur (grade C) sans en faire un argument pour recommander le dépistage systématique du DT1 par les anticorps anti-GAD après un DG (CNGOF, accord professionnel) (9). Dans son article de 1994, Dornhornst retrouve 5 % de diabète de type 1, 5 ans après un DG (12). Pour F.Duron, la grossesse peut aussi révéler un diabète insulino-dépendant « lent », et les femmes ayant eu un DG seraient deux fois plus souvent porteuses des antigènes HLA DR3 et/ou DR4 que la population témoin, encore que cette constatation ne soit pas faite dans toutes les séries (15).

Pour la HAS en 2005, chez des femmes ayant un DG, le risque de diabète à distance de la grossesse varie entre 2 % et 70 % selon les populations d'étude et leur durée de suivi, mais l'incidence réelle du diabète post-gestationnel est inconnue. Le principal facteur prédictif serait l'accroissement de la glycémie à jeun au cours de la grossesse, mais la place de l'IMC maternel reste à définir dans cet excès de risque (1).

### **1.5.3. Complications fœtales**

Pour le CNGOF, les complications périnatales liées spécifiquement au DG sont rares, mais elles sont augmentées en cas de DT2 méconnu. **La macrosomie est la principale conséquence néonatale démontrée d'un DG.** Elle est le facteur principal associé aux complications rapportées en cas de DG. L'obésité maternelle est un facteur de risque de complications surajoutées (9).

### 1.5.3.1. Macrosomie fœtale

La macrosomie est définie selon les études par un poids de naissance supérieur au 90<sup>e</sup> percentile pour l'âge gestationnel et le sexe ou par un poids de naissance supérieur à 4 000 ou 4 500 g quel que soit l'âge gestationnel (1).

La macrosomie s'explique par l'excès de passage du glucose maternel, contrairement à l'insuline maternelle, dans la circulation fœtale, entraînant une hyperinsulinémie fœtale. Celle-ci provoque alors une augmentation de la masse grasseuse notamment au niveau thoracique. Les enfants macrosomes de mères diabétiques ont une augmentation significative du périmètre scapulaire, et surtout une différence (épaules-tête) en moyenne supérieure de 4 cm par rapport à des nouveau-nés macrosomes issus de grossesses non diabétiques. Une telle différence explique le risque accru de dystocie des épaules chez le fœtus de mère diabétique (22). Les macrosomies d'origine diabétique sont asymétriques par hypertrophie-hyperplasie des tissus mous (1).

#### **Les études d'association entre glycémie maternelle et macrosomie : une association linéaire ?**

##### Etudes chez les femmes indemnes de DG

Les études prospectives sur l'association entre glycémie maternelle et macrosomie fœtale réalisées chez des femmes indemnes de DG vont dans le sens d'une augmentation du risque de macrosomie avec l'accroissement de la glycémie maternelle entre la 24<sup>e</sup> et la 28<sup>e</sup> semaine de gestation, qu'il s'agisse de la glycémie à jeun ou de la glycémie mesurée après une charge orale en glucose. L'étude de Naylor *et al*, en 1996, s'intéressant à des femmes ayant ou non un DG en fonction des critères diagnostiques utilisés, montre que chez les femmes indemnes de DG selon les critères de Carpenter et Coustan, la fréquence des macrosomies est égale à 13,8 % contre 28,7 % chez les femmes indemnes de DG selon les critères NDGG mais considérées comme ayant un DG selon les critères de Carpenter et Coustan( ces femmes n'ont pas bénéficié de prise en charge thérapeutique particulière) (tableau 2 et 3) (1).



Tableau 2. Études prospectives sur l'association entre glycémie maternelle et macrosomie fœtale définie par un poids de naissance > 4 000 g, chez des femmes indemnes de diabète gestationnel (DG).

**-Glycémie à jeun**

**Sermer *et al.* (1995) ; n = 3 657, pas de DG (critères NDDG)**

Glycémie à jeun mesurée à la 28e semaine de gestation ( $\pm$  7 jours)

Glycémie* g/l	Macrosomie %	Degré de signification X <sup>2</sup> (3 ddl)
< 0,74	9,7	
0,74 – 0,77	14,4	
0,78 – 0,82	14,1	
> 0,82	20,5	p < 0,001

\* Les valeurs seuils correspondent aux quartiles de la distribution de la glycémie à jeun dans la population étudiée (0,74 g/l = 4,1 mmol/l ; 0,77 g/l = 4,2 mmol/l ; 0,78 g/l = 4,3 mmol/l ; 0,82 g/l = 4,5 mmol/l).

L'OR [IC 95 %] ajusté sur l'IMC, le groupe ethnique, la parité et les antécédents de macrosomie et associé à l'augmentation de la glycémie de 1 mmol/l = 2,00 [1,56 – 2,54] (1 mmol/l = 0,18 g/l).

**-Glycémie après HGPO 50 g (O'Sullivan)**

**Sermer *et al.* (1995) ; n = 3 657, pas de DG (critères NDDG – HGPO 75 g)**

Glycémie mesurée 1 heure après charge de 50 g en glucose, à la 26e semaine de gestation ( $\pm$  7 jours)

Glycémie (mmol/l)	g/l	Macrosomie %	OR non ajustés [IC 95 %]	OR ajustés** [IC 95 %]
< 1,40 (< 7,8)		14,0	-	-
$\geq$ 1,40 * ( $\geq$ 7,8)		15,6	1,1 [0,9 – 1,4]	NS

\* avec HGPO 75 g normale (critères NDDG) pour les femmes dont la glycémie est > 1,40 g/l (7,8 mmol/l), \*\* OR ajusté sur l'IMC, le groupe ethnique, la parité et les antécédents de macrosomie.

Tableau 2. Suite

**-Glycémie après HGPO 100 g**

**Sermer *et al.* (1995) ; n = 3 657, pas de DG (critères NDDG)**

Glycémies mesurées après charge de 100 g en glucose, à la 28e semaine de gestation ( $\pm$  7 jours)

Glycémies	Macrosomie %	OR non ajustés [IC 95 %]	OR ajustés** [IC 95 %]
Pas de valeurs anormales	13,7	-	-
Au moins une valeur anormale *	21,6	1,7 [1,2 – 2,4]	NS

\* selon les critères du NDDG, \*\* OR ajusté sur l'IMC, le groupe ethnique, la parité et les antécédents de macrosomie.

**Tallarigo *et al.* (1986) ; n = 249, pas de DG (critères NDDG)**

Glycémie mesurée 2 heures après HGPO 100 g, à la 28e semaine de gestation ( $\pm$  14 jours)

Glycémie g/l (mmol/l)	Macrosomie %	OR non ajustés [IC 95 %]
< 1,0 g/l (5,5 mmol/l)	9,9	-
1,0– 1,19 g/l (6,6 mmol/l)	15,5	1,7 [0,7 – 4,1]
1,20 - 1,64 g/l (9,1 mmol/l)	27,5	3,4 [1,4 – 8, 3]

**Sermer *et al.* (1995) ; n = 3 657, pas de DG (critères NDDG)**

Glycémie mesurée 2 heures après HGPO 100 g, à la 28e semaine de gestation ( $\pm$  7 jours)

Glycémie g/l (mmol/l)	Macrosomie %	OR non ajustés [IC 95 %]	OR ajustés** [IC 95 %]
< 1,21 g/l (6,7 mmol/l)	12,9	-	-
1,21– 1,64 g/l (9,1 mmol/l)	15,9	1,3 [1,1- 1,5]	NS
>1,65 g/l (9,2 mmol/l)	18,8	1,6 [0,8 – 3,0]	NS

\* OR ajusté sur l'IMC, le groupe ethnique, la parité et les antécédents de macrosomie.

**Tableau 3. Études prospectives sur l'association entre glycémie maternelle et macrosomie fœtale définie par un poids de naissance > 90e percentile en fonction du terme, chez des femmes indemnes de diabète gestationnel (DG).**

**-Glycémie à jeun**

**Sacks *et al.* (1995) ; n = 3 505, pas de DG (critères propres à l'étude\*)**

Glycémie à jeun mesurée à des trimestres variables de la grossesse

Poids de naissance ≥ 90e percentile (pour l'âge gestationnel)	OR** [IC 95 %] associé à l'augmentation de la glycémie de 0,01 g/l 1,05 [1,03 – 1,07] (2,4 † [1,70 – 3,38] pour 1 mmol/l)
---	---

\* Glycémie à jeun < 1,05 g/l (5,8 mmol/l) et glycémie 2 h après HGPO 75 g < 2 g/l (11,1 mmol/l), \*\* OR ajustés sur l'âge, le groupe ethnique, la parité, l'âge gestationnel au moment du prélèvement, l'IMC, la prise de poids, les antécédents familiaux de diabète et les antécédents de mort fœtale *in utero*, † OR recalculé pour convertir les valeurs de la glycémie en mmol/l (1 mmol/l = 0,18 g/l).

**-Glycémie après charge de 50 g et de 75 g en glucose**

**Scholl *et al.* (2001) ; n = 1 157, pas de DG (critères ADA)**

Glycémie mesurée 1 heure après charge de 50 g en glucose, entre la 24 et la 28e semaine de gestation

Glycémie g/l (mmol/l)	Poids à la naissance (g ± SEM)	Macrosomie %	OR* [IC 95 %]
< 1,0 g/l (5,5 mmol/l)	3105,5 ± 16,6	8,0	-
1 – 1,30 g/l (7,1 mmol/l)	3160,2 ± 17,7	12,2	1,40 [0,92 – 2,12]
> 1,30 g/l ** (7,2 mmol/l)	3305,0 ± 44,4	22,2	3,59 [1,90 – 6,78]

\* OR ajustés sur l'âge, la parité, le groupe ethnique, la consommation de tabac, l'IMC prégestationnel, la prise de poids au cours de la grossesse et le sexe de l'enfant, \*\* avec HGPO 100 g normale pour les femmes dont la glycémie est > 1,40 g/l (7,8 mmol/l).

**Sacks *et al.* (1995) ; n = 3 505, pas de DG (critères propres à l'étude\*)**

Glycémie mesurée 2 heures après HGPO 75 g à des trimestres variables de la grossesse

Poids de naissance ≥ 90e percentile (pour l'âge gestationnel)	OR** [IC 95 %] associé à l'augmentation de la glycémie de 0,01 g/l 1,01 [1,005 – 1,02] (1,20 † [1,09 – 1,43] pour 1 mmol/l)
---	---

\* Glycémie à jeun < 1,05 g/l (5,8 mmol/l) et glycémie 2 h après HGPO 75 g < 2 g/l (11,1 mmol/l) \*\* OR ajustés sur l'âge, le groupe ethnique, la parité, l'âge gestationnel au moment du prélèvement, l'IMC, la prise de poids, les antécédents familiaux de diabète et les antécédents de mort fœtale *in utero*, † OR recalculé pour convertir les valeurs de la glycémie en mmol/l (1 mmol/l = 0,18 g/l).

### Etudes chez les femmes ayant un DG

Les études longitudinales sur la fréquence des macrosomies chez les femmes ayant un DG montrent que la macrosomie complique environ 10 à 30 % des grossesses avec DG. La fréquence de la macrosomie dans ces études varie selon les critères de définition du DG utilisés et selon la prise en charge thérapeutique et le seuil d'intervention (tableau 4) (1).

Tableau 4. Études longitudinales sur la fréquence des macrosomies chez les femmes ayant un diabète gestationnel

Étude année	N	Critères diagnostiques # (date)	Modalités de la prise en charge (n)	Macrosomie
<b>Ray <i>et al.</i> (2001)</b>	428	HGPO 100 g - NDDG (24-28e semaine)	Diététique (n = ND) Insuline si glycémie postprandiale à 2 h > 7 – 8 mmol/l (1,26 – 1,44 g/l) (ND)	15,9 % <sup>(1)</sup>
<b>Moses <i>et al.</i> (1998)</b>	655	HGPO 75 g - ADIPS (début 3e trimestre)	Diététique (n = 655) Insuline si glycémie à jeun > 1,0 g/l (5,5 mmol/l) ou postprandiale (à 1 h 30) > 1,4 g/l (7,8 mmol/l), (n = 128)	11,5 % <sup>(2)</sup>
<b>Schmidt <i>et al</i> (2001)</b>	357	HGPO 75 g –OMS (24-28 <sup>e</sup> semaine)	Diététique et insuline (ND)	14,6 % <sup>(2)</sup>
	119	HGPO 75 g, ADA (24-28e semaine)	Diététique et insuline (ND)	14,6 % <sup>(2)</sup>
<b>Deerochanawong <i>et al.</i> (1996)</b>	111	HGPO 75 g - OMS (24-28 <sup>e</sup> semaine)	Diététique (n = 35) Insuline (n = 6)	15,3 % <sup>(2)</sup>
<b>Griffin <i>et al.</i> (2000)</b>	62	HGPO 100 g - NDDG (32e semaine)	Diététique (n = 62) Insuline si glycémie à jeun > 1,05 g/l (5, 8 mmol/l) ou postprandiale à 2 h > 1,25 g/l (6,9 mmol/l), (n = 7)	22,6 % <sup>(2)</sup>

Étude année	N	Critères diagnostiques (date)	Modalités de la prise en charge (n)	Macrosomie
<b>Nasrat <i>et al.</i> (1996)</b>	130	HGPO 100 g - NDDG (24-28e semaine)	Diététique (n = 130) Insuline si glycémie à jeun > 1,05 g/l (5,8 mmol/l) ou postprandiale > 1,4 g/l (7,8 mmol/l), (n = 22)	23,8 % <sup>(2)</sup>
<b>GDF Study Group (1991)</b>	173	HGPO 75 g-critères propres à l'étude (date ND)	Diététique (ND) Insuline (n=78)	25,5 % <sup>(2)</sup>
<b>Homko <i>et al.</i> (1995)</b>	139	HGPO 100 g - Carpenter et Coustan (24-28e semaine)	Diététique (n = 139) Insuline si glycémie à jeun > 0,95 g/l (5,3 mmol/l) ou postprandiale à 2 h > 2 g/l (11,1 mmol/l), (n = 53)	27,3 % <sup>(2)</sup>
<b>Hod <i>et al.</i> (1991)</b>	878	HGPO 100 g - NDDG (date ND)	Diététique (n = 878) Insuline si glycémie à jeun > 1,05 g/l (5,8 mmol/l) ou postprandiale > 1,4 g/l (7,8 mmol/l), (ND)	17,9 % <sup>(3)</sup>
<b>Weeks <i>et al.</i> (1994)</b>	106	HGPO 100 g - NDDG (24-28e semaine)	Diététique (n = 106) Insuline si glycémie à jeun > 1,05 g/l (5,8 mmol/l) ou postprandiale à 2 h > 1,2 g/l (6,7 mmol/l), (n = 31)	26,4 % <sup>(3)</sup>
<b>Naylor <i>et al.</i> (1996)</b>	115	HGPO 100 g - Carpenter et Coustan (28e semaine)	Pas de traitement	28,7 % <sup>(3)</sup>

ND = non déterminé, # critères détaillés dans l'*annexe 1* sauf dans le cas de critères propres à l'étude, \* glycémie à jeun > 5,5 mmol/l (1 g/l) et/ou glycémie à 2 heures > 7,8 mmol/l (1,4 g/l), <sup>(1)</sup> macrosomie définie par un poids de naissance > 2 déviations standard au-dessus du 50<sup>e</sup> percentile pour l'âge gestationnel, <sup>(2)</sup> macrosomie définie par un poids de naissance > 90<sup>e</sup> percentile pour l'âge gestationnel, <sup>(3)</sup> macrosomie définie par un poids de naissance ≥ 4 000 g.

## La macrosomie : un évènement plurifactoriel

### Facteurs de risque de macrosomie

Il existe de nombreux facteurs de risque de macrosomie, outre l'hyperglycémie maternelle : les antécédents de macrosomie, la parité, le surpoids ou l'obésité maternelle, la prise de poids pendant la grossesse, l'ethnie, le statut socio-économique. Ces facteurs sont également des facteurs de risque de DG et donc autant de facteurs de confusion à prendre en compte dans l'analyse de la relation entre macrosomie et glycémie maternelle. L'étude prospective de Homko *et al*, réalisée chez 139 femmes ayant un DG (HGPO 100g-critères de Carpenter et Coustan) montre que la fréquence de la macrosomie est de 50 % chez les femmes d'origine hispanique et de 19 % chez les femmes d'origine afro-américaine, alors que ces deux groupes ethniques ne diffèrent pas pour les facteurs de risque de macrosomie, ni pour la nécessité d'une insulinothérapie utilisée chez 38 % des femmes. Ainsi la valeur seuil de glycémie « à risque » n'est probablement pas identique chez toutes les femmes, notamment selon l'origine ethnique (1).

### Fraction de risque de macrosomie attribuable au DG

En ce qui concerne la fraction de risque de macrosomie attribuable au DG, la HAS a recensé 2 études mais de qualité médiocre.

Dans une étude de cohorte nord-américaine de 3 505 femmes, la fraction de risque de macrosomie attribuable au DG varie de 4 à 12 % selon que sont retenus les critères de définition du DG conduisant à la prévalence de la maladie la plus basse (2,6%) ou la plus élevée (7,2%). Ces résultats sont cependant à interpréter avec précaution car le risque de macrosomie en fonction du statut des femmes pour le diabète gestationnel n'a été calculé que chez les femmes qui ne bénéficiaient pas d'une prise en charge thérapeutique (diététique ou par insuline), c'est-à-dire les femmes dont les glycémies étaient à jeun < 1,05g/L (5,8mmol/L) et 2 heures après HGPO 75 g < 2g/L (11,1mmol/L) ; 115 femmes ne répondaient pas à ces critères (1).

Dans une autre étude prospective brésilienne menée chez 4 977 femmes, la prévalence de la macrosomie était d'environ 10 %. Le risque de macrosomie en fonction du diagnostic de DG (critères ADA et OMS) a été calculé chez 80 % des femmes incluses soit 3 925 femmes (n'étaient pas incluses les femmes ayant donné naissance à des jumeaux ou perdues de vue, ayant des données manquantes pour les analyses multivariées, ayant accouché avant 35 SA et traitées par insuline. Ces femmes ne différaient pas entre elles pour l'âge, l'ethnie, le niveau d'éducation, le statut nutritionnel et la parité). La fraction de risque de macrosomie attribuable au DG était voisine de 4 % en utilisant les critères OMS et égale à 0,8 % en utilisant les critères ADA, plus sélectifs (1).

### Discussion

La macrosomie représente la complication périnatale la plus fréquente du DG : de 15 à 30 % des grossesses avec DG, en fonction des populations étudiées et des critères de définition utilisés pour le DG et la macrosomie. En France, l'enquête nationale périnatale de 2003, réalisée sur un échantillon représentatif de 14 504 naissances vivantes en métropole, donne une estimation de la prévalence de la macrosomie à 6,6 % (IC 95 % = [6,4 % - 6,8 %]). La fréquence des césariennes étaient significativement plus élevée chez les mères d'enfants macrosomes que chez les mères des nouveau-nés dont le poids de naissance était < 4 000 g : 23,4 % contre 20,0 % (1).



Moins de 10 % des macrosomies seraient attribuables à un DG : la plupart des macrosomies surviennent en effet chez des femmes indemnes de DG (1). Khan *et coll.* ont montré que 87 % des enfants macrosomes naissent de femmes ayant un résultat normal au test de dépistage du DG proposé par l'OMS (12). Il existe de nombreux facteurs de risque de macrosomie autres que l'hyperglycémie maternelle et qui sont également des facteurs de risque de DG, mais la part et le poids de ces différents facteurs sont mal connus. Selon 2 revues systématiques de la littérature, la surcharge pondérale ou l'obésité chez la mère ainsi qu'une prise de poids importante au cours de la grossesse pourraient être des facteurs de risque plus fortement associés à la macrosomie qu'une réponse anormale au test de charge en glucose (1). Pour O'Sullivan la macrosomie n'est sans doute pas uniquement due à l'hyperglycémie maternelle et à l'hyperinsulinisme fœtal ; des transferts de fuels maternels non glucosés, tels les aminoacides et les lipides interviennent aussi probablement (15).

**Les principales complications périnatales de la macrosomie sont les lésions dystociques de l'épaule, les lésions du plexus brachial et les césariennes.** Certains auteurs soulignent que la majorité des macrosomies ne sont pas compliquées. Selon une revue systématique de la littérature, la fréquence des complications (dystocies de l'épaule et lésions du plexus brachial) représente entre 0,5 et 1,89 pour 1 000 naissances par voie basse, quel que soit le poids de naissance des nouveau-nés (1). Acker *et coll.* rappellent que la dystocie des épaules intervient dans 1 à 2 % des grossesses et que la majorité des cas affecte des nouveau-nés non macrosomiques (7).

Chez des nouveau-nés macrosomes (plus de 4 000 g) le risque de complication croît avec le poids de naissance et selon les études entre 4 et 11 % des naissances par voie basse d'enfants macrosomes sont compliquées (1). A poids de naissance égal, le risque de traumatisme néonatal est plus élevé chez les macrosomes de mère diabétique que chez les macrosomes de mère non diabétique (1). L'incidence de la dystocie des épaules augmente lors d'un DG, quel que soit le poids de naissance, mais cette augmentation triple quand le poids de naissance est de plus de 4 000 g (7).

Une blessure au plexus brachial se produit dans 0,06 % à 0,26 % des accouchements, mais ce chiffre est de 16 % à 23 % pour les naissances compliquées par une dystocie des épaules. Par contre 46 % à 56 % des cas de blessure au plexus brachial ne sont pas liés à une dystocie des épaules. Pour Gilbert *et coll*, et Gherman *et coll* en 1999, le DG est un facteur de risque indépendant de la blessure au plexus brachial avec un risque relatif de 1,9 à 3,19. Mais on ne retrouve un diabète gestationnel maternel que dans 6 à 10 % des cas de blessure au plexus brachial (7).

Pour le CNGOF, les traumatismes obstétricaux et les atteintes du plexus brachial sont des événements rares et l'augmentation du risque en cas de DG n'est pas formellement démontrée (9). La plupart de ces complications (plus de 80 %) se résolvent spontanément au cours de la première année de vie (1) (7). L'incidence globale des complications permanentes après une dystocie des épaules est de 1,6 % (7).

L'étude TTH a constaté que le traitement du DG réduisait le nombre de macrosomies, mais pas le taux de traumatisme de naissance. Par contre, Langer et ses collègues, dans une étude prospective non randomisée portant surtout sur une population d'origine hispanique, ont démontré une réduction importante du nombre de macrosomies et de dystocies des épaules en utilisant une approche thérapeutique plus intensive (7). Aucune donnée ne prouve que le traitement des femmes atteintes de DG entraîne une réduction importante de l'incidence des blessures au plexus brachial permanentes (7).

Il n'existait pas d'études prospectives, avant l'étude HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes), sur le risque de macrosomie fœtale en fonction de la glycémie maternelle quel que soit son niveau. Les études ont porté sur l'estimation du risque ou la fréquence de macrosomie en fonction de la glycémie uniquement chez des femmes indemnes de DG ou chez des femmes présentant un DG mais traité. Selon les résultats on peut retenir l'hypothèse d'une relation linéaire entre le niveau glycémique maternel mesuré entre la 24<sup>e</sup> et la 28<sup>e</sup> semaine de grossesse et la survenue d'une macrosomie. En revanche, pas de conclusion possible pour une association à un autre moment de la grossesse entre la glycémie maternelle qui croît avec le terme et le risque de macrosomie fœtale, ni sur ce qui se passe pour des niveaux glycémiques plus élevés. Il y a trois hypothèses possibles : la fréquence des macrosomies s'accroît de façon linéaire avec le niveau de la glycémie, la fréquence s'accroît considérablement, la fréquence stagne (1).

Pour Widness, Carpenter et Coustan le risque de macrosomie persiste même chez les femmes dont le diabète est contrôlé (30 %). Ce risque difficile à réduire est sans relation avec les moyennes des glycémies durant le 3<sup>ème</sup> trimestre (15).

Dans l'hypothèse où la fréquence des macrosomies s'accroît de façon linéaire avec la glycémie maternelle, la définition d'un seuil à risque peut être un compromis coût-efficacité pour le devenir de la grossesse. Pour déterminer ce seuil, la prise en compte du sens clinique des variations observées, surtout si elles sont significatives, est un élément important. Dans l'étude de Scholl *et al.* chez des femmes sans DG (critères ADA), le poids de l'enfant à la naissance et la fréquence de la macrosomie augmentaient de façon significative avec le taux de la glycémie maternelle mesuré 1 heure après une charge de 50 g en glucose entre la 24<sup>e</sup> et la 28<sup>e</sup> semaine de gestation. Mais le différentiel de poids à la naissance restait faible : 50 g pour les nouveau-nés de femmes avec une glycémie comprise entre 1 et 1,30 g/L, et 200 g pour les nouveau-nés de femmes avec une glycémie > 1,30 g par rapport aux femmes avec une glycémie < 1 g (1).

Il existe un continuum entre la glycémie maternelle et la survenue d'une macrosomie, ce qui rend difficile le choix d'un seuil de risque, si le critère de jugement est la macrosomie. Cependant la macrosomie est un critère intermédiaire pour l'évaluation de la morbidité liée au DG : les complications de la macrosomie seraient des critères de jugement plus pertinents (1).

### **1.5.3.2. Autres complications périnatales**

D'après Lejeune et Milliez, l'hyperinsulinisme fœtal a d'autres conséquences, notamment en période néonatale où il existe un risque accru d'hypoglycémie et de détresse respiratoire par immaturité pulmonaire. En effet l'insuline inhibe la synthèse du surfactant. En France dans l'étude GDF (Gestation and Diabetes in France Study Group en 1991), les hypoglycémies ont touché 25 % des nouveau-nés, les ictères 13 %, les détresses respiratoires prolongées 3 % (12). Par contre le taux de malformations congénitales ne semble pas augmenté dans le DG : elles sont survenues chez 1 % des femmes atteintes de DG étudiées de manière prospective entre 1986 et 1988, contre 4 % chez les femmes atteintes de diabète préexistant (étude GDF) (15).

Certains auteurs, Freinkel et Metzger ainsi que Rizzo *et coll.* ont évoqué la possibilité d'anomalies du développement et d'altérations des capacités intellectuelles chez les enfants de mère diabétique. Deux mécanismes ont été évoqués, la tératogénicité même des substrats énergétiques en excès sur le cerveau en développement, et les conséquences possibles des complications: prématurité, détresse respiratoire ou troubles métaboliques néonataux (hypoglycémie, hyperbilirubinémie). L'équipe de Rizzo a réalisé des tests d'intelligence entre 2 et 5 ans sur 223 enfants de mère diabétique (DT1, DT2, DG). Lorsque le diabète est contrôlé, il n'y a pas de différence pour ces tests entre les enfants de mère diabétique et ceux de mère indemne de trouble de la régulation glycémique (12).

Pour le CNGOF, les complications périnatales liées spécifiquement au DG sont rares et cette augmentation modérée de la fréquence des malformations en cas de DG par rapport à la population générale est vraisemblablement liée à l'existence de cas de DT2 non connu (grade B). Les données de la littérature ne permettent pas d'estimer l'incidence et le risque exact de cardiomyopathie en cas de DG, ni le lien avec l'hyperglycémie maternelle (la fréquence des cardiomyopathies était négligeable, 0,006 % dans l'étude GDF). Le risque d'asphyxie néonatale n'est pas augmenté en cas de DG (grade B) et il n'existe pas suffisamment de données pour établir un lien entre le DG et le risque de détresse respiratoire néonatal. La fréquence rapportée de l'hypoglycémie néonatale sévère en cas de DG est faible. Le risque d'hypocalcémie en cas de DG est comparable à celui de la population générale (grade C) et le risque d'hyperbilirubinémie est faiblement augmenté (grade A) (9).

Pour la SOGC, une glycémie maternelle normale durant le travail réduit le risque d'hypoglycémie, d'hypocalcémie, d'hyperbilirubinémie et de polycythémie. Mais ces complications peuvent exister pour des nouveau-nés de poids de naissance trop élevé, quelle que soit la glycémie de la mère, c'est pourquoi beaucoup de centres néonataux utilisent le même protocole de surveillance pour les enfants dont la mère est atteinte de DG que pour les enfants macrosomiques dont la mère est indemne de DG. Les données n'ont pas démontré que les nouveau-nés non macrosomiques de mères atteintes de DG aient un risque accru de complications métaboliques (7).

La HAS précise qu'ont été décrits avec une fréquence accrue, chez les enfants issus de mère ayant eu un DG, détresse respiratoire, hypoglycémie, hyperbilirubinémie, polyglobulie, hypocalcémie, hydramnios et hypertrophie cardiaque septale (1).

En conclusion, la fréquence des complications périnatales est estimée de façon très variable selon les études.

#### **1.5.4. Risque de diabète ultérieur chez l'enfant**

Des études épidémiologiques ont montré le rôle de facteurs environnementaux, et pas seulement génétiques, dans la survenue d'un diabète chez les descendants de femmes ayant présenté un DG (12).

Un enfant né de mère ayant présenté un DG a plus de risque de devenir diabétique à l'âge adulte que si son père seul est diabétique, ou que si le diabète maternel est diagnostiqué après la grossesse (15).

L'étude sur les indiens Pima, ethnie de l'Arizona, par Petitt et ses collaborateurs a montré une augmentation du risque de diabète de type 2 chez les individus soumis à une hyperglycémie lors de leur vie intra-utérine (12). Chez les indiens Pima, lorsque la mère a eu un DG, alors que le père n'est pas diabétique, 37 % des enfants nés sont atteints de diabète ou d'intolérance au glucose entre 20 et 24 ans. Cette prévalence tombe à 5 % lorsque le père seul est diabétique et à 8,6 % lorsque la mère a développé un diabète après la grossesse (15). Dans une autre étude sur les indiens Pima par Franks *et al.*, la prévalence du DT2 atteint 70 % pour les plus âgés (entre 25 et 34 ans) lorsqu'ils ont été exposés au diabète de leur mère, alors qu'elle est inférieure à 15 % lorsqu'ils n'ont pas été exposés. La glycémie à 2 h au cours de l'HGPO réalisée au troisième trimestre est associée au risque de DT2 chez le descendant même lorsque la mère a une tolérance au glucose normale. Pour Franks *et al.* le risque de DT2 est déjà présent chez les descendants exposés à des élévations glycémiques modérées pendant la grossesse (18).

Des études épidémiologiques ont été réalisées dans des populations caucasiennes, évaluant l'effet de l'exposition au diabète *in utero* dans des groupes hétérogènes de descendants dont la mère était atteinte soit de DT1, soit de DT2, soit de DG. Ces études ont montré une augmentation de la prévalence de l'intolérance au glucose chez les enfants de mère diabétique pendant la grossesse. L'étude de Plagemann *et al* montre plus précisément une élévation de la prévalence de l'intolérance au glucose de 11,1 % entre 1 et 4 ans à 20 % entre 5 et 9 ans, chez les descendants de mères ayant développé un diabète pendant la grossesse (18).

En France, une étude récente (CODIAB) sur la transmission de diabète a montré que les diabétiques non insulino-dépendants avaient dans 66 % des cas un apparenté diabétique au moins et que les mères étaient deux fois plus souvent impliquées que les pères. De plus, plus de cas étaient retrouvés dans les familles du côté maternel que du côté paternel et à la génération suivante, les femmes avaient plus d'enfants diabétiques que les hommes. Ceci peut suggérer le rôle de l'environnement intra-utérin dans la transmission du diabète (15).

Des études, menées par Aerts et Van Assche en 1981, chez le rat ont montré qu'en induisant par streptozotocine un diabète chez la rate gestante, le risque de diabète ultérieur de la descendance était très nettement augmenté et ce pendant plusieurs générations. Deux hypothèses physiopathologiques ont été proposées, toute deux consécutives à l'hyperglycémie foetale : altération du pancréas endocrine foetal par hypersécrétion compensatrice d'insuline pendant la grossesse, et altération des systèmes neuroendocriniens contrôlant le métabolisme énergétique, notamment au niveau de certains noyaux hypothalamiques (12). L'étude de Gauguier *et al.* en 1991 chez la rate gestante chez laquelle est induite une hyperglycémie modérée par perfusion de glucose en fin de gestation, montre également une transmission du diabète ou de l'intolérance au glucose à l'âge adulte, et ce diabète, pour les femelles, se transmet jusqu'à la deuxième génération (15). Pour ces auteurs, une explication possible à cette transmission du diabète préférentiellement maternelle serait d'ordre génétique : il pourrait s'agir d'une transmission d'ADN mitochondrial, qui se transmet exclusivement de mère à fœtus, en effet une variété de diabète associé à une surdité a été décrite avec mutations de l'ADN mitochondrial. Ces mutations ont également été décrites dans quelque cas de diabète insulino-dépendant et non insulino-dépendant. Il est néanmoins peu probable que tous les diabètes entrent dans ce cadre et les constatations expérimentales sont en faveur du rôle délétère joué par un ou plusieurs facteurs environnementaux : activation du turn over des acides aminés (Van Assche et Aerts), perturbations de la stimulation nerveuse de la sécrétion d'insuline (Gauguier *et al.*) (15).



S Cauchi a publié un article sur l'impact du diabète gestationnel et du poids de naissance, et le rôle de l'épigénétique sur le risque de diabète de type 2 à l'âge adulte, basé sur les résultats d'une étude menée par Quitter *et al.* et publiée en 2014(19).

L'exposition du fœtus *in utero* au diabète gestationnel de la mère est associée au risque d'intolérance au glucose et à un défaut de sécrétion d'insuline à l'âge adulte, indépendamment de la prédisposition génétique au diabète de type 2. Un petit poids de naissance est aussi un facteur de risque de diabète de type 2 et de diabète gestationnel ultérieur. Il est probable que le poids de naissance soit fortement influencé par l'environnement nutritionnel intra-utérin. Ce concept de «plasticité développementale» est dépourvu d'une trop forte connotation génétique et met plutôt l'accent sur le processus résultant de l'interaction génotype-environnement. Les mécanismes permettant de relier l'environnement à des effets fonctionnels à l'âge adulte pourraient en effet être liés à des changements épigénétiques, comme par exemple la méthylation de l'ADN.

Les premières données empiriques qui supportent cette hypothèse se basent sur un groupe de femmes, vivant aux Pays-Bas pendant la Deuxième Guerre Mondiale et travaillant dans des conditions de famine imposées par un embargo alimentaire et un hiver rude. Elles ont donné naissance à des bébés relativement petits. Mais leurs petits enfants étaient également de petite taille. Le degré de méthylation de l'ADN du gène IGF2 («Insulin-Like Growth Factor 2») a été évalué chez des individus dont la mère enceinte avait été exposée pendant la deuxième guerre mondiale à la famine et comparé à celui d'individus de même sexe nés de la même mère à une période antérieure à la famine. On a ainsi observé que le degré de méthylation du gène IGF2 est nettement inférieur chez les individus affectés durant la vie fœtale plus de 60 ans auparavant. Ces enfants avaient aussi plus de risque de développer un diabète de type 2 à l'âge adulte.

Une autre étude a mis en évidence des changements épigénétiques dans le sang de cordon de nouveau-nés Gambiens dont les mères avaient été soumises à une supplémentation en micronutriments pendant la période périconceptionnelle. Cependant, il n'existait pas d'étude permettant de mettre en évidence, à grande échelle, des modifications épigénétiques associées au poids de naissance et au diabète gestationnel pouvant augmenter le risque de diabète de type 2.

Les auteurs ont donc analysé le sang de cordon de 3 groupes d'enfants issus de l'étude «Cambridge Baby Growth Study» : 16 enfants de mères avec un diabète gestationnel (8 garçons et 8 filles avec un poids de naissance moyen de  $3715 \pm 509\text{g}$ ), 40 enfants avec un petit poids de naissance (20 garçons et 20 filles avec un poids de naissance moyen de  $3328 \pm 443\text{g}$ ) et 40 enfants servant de groupe contrôle (20 garçons et 20 filles avec un poids de naissance moyen de  $3687 \pm 412\text{g}$ ). Les auteurs ont alors étudié le profil de méthylation de plus de 27000 sites sur le génome grâce à des puces «HumanMethylation27 BeadChip» (Illumina). Dans cette étude pilote, les sites étaient considérés comme significativement différenciellement méthylés avec le groupe contrôle si un changement d'au moins 10% était observé et que la valeur  $p$  était inférieure à 0,001 («False Discovery Rate»).

L'analyse comparative du profil de méthylation des 4 sous-groupes (garçons + filles de mères avec un diabète gestationnel et garçons + filles avec un petit poids de naissance) par rapport au groupe contrôle a permis de mettre en évidence une modification de la méthylation de l'ADN pour 75 sites dont la moitié se trouvait dans les régions promotrices. Chez les garçons, 8 loci étaient différentiellement méthylés (par rapport au groupe contrôle) à la fois chez les nouveau-nés de mères avec un diabète gestationnel et chez ceux avec un petit poids de naissance, ce qui suggère qu'il existe des voies métaboliques communes entre ces deux conditions qui pourraient en partie expliquer l'augmentation du risque de diabète de type 2 à l'âge adulte. Les auteurs mettent surtout en avant le gène ACYP2 qu'ils avaient précédemment mis en évidence dans l'étude des nouveau-nés Gambiens et qui code pour une protéine impliquée dans le développement des maladies cardiovasculaires. Ils soulignent aussi l'existence d'un polymorphisme génétique associé à l'insulinorésistance proche du gène C3orf31 codant pour une protéine mitochondriale. En ce qui concerne les filles, les auteurs ont retrouvé des loci différentiellement méthylés (par rapport au groupe contrôle) mais ils étaient différents chez les nouveau-nés de mères avec un diabète gestationnel et chez ceux avec un petit poids de naissance.

Les auteurs ont aussi pu montrer qu'il existait 4 gènes différentiellement méthylés (OR2L13, FLJ45964, MGC3207et TERF2IP) en commun entre les garçons et les filles de mères avec un diabète gestationnel, suggérant ainsi qu'ils étaient de bons candidats. Cependant leur lien potentiel avec le risque de diabète reste à élucider. Un seul gène différentiellement méthylé (C14orf39) était partagé entre les garçons et les filles avec un petit poids de naissance. Même si les effets fonctionnels restent à démontrer pour ce gène, une étude pangénomique avait précédemment identifié un polymorphisme génétique associé à la taille dans cette région.

Enfin, plusieurs gènes différentiellement méthylés par rapport au groupe contrôle ont des liens plus établis avec les maladies métaboliques ou avec le développement. Par exemple, si on considère les gènes mis en évidence chez les enfants de mères avec un diabète gestationnel, on peut retrouver les gènes suivants :

-POU2F1 (plusieurs polymorphismes génétiques associés au risque de diabète de type 2).

-PON1 (plusieurs polymorphismes génétiques associés au risque de diabète de type 2 (Amine K *et al.*, 2011), son activité est diminuée chez les diabétiques et chez les personnes avec une maladie cardiovasculaire).

-NCB5OR (l'invalidation du gène chez la souris entraîne une intolérance au glucose).

-CP (mutations entraînant une acéruoplasminémie à l'origine d'un diabète).

-GPR42 (principalement exprimé dans les cellules  $\beta$ -pancréatiques et joue un rôle dans la sécrétion d'insuline).

-PKHD1 (un polymorphisme génétique associé au tour de taille).

-NHLH2 (l'invalidation du gène chez la souris entraîne une obésité à l'âge adulte).

En conclusion, cette étude pilote sur le sang de cordon de nouveau-nés avec un petit poids de naissance ou de mère ayant un diabète gestationnel met en évidence plusieurs sites différentiellement méthylés proches de gènes candidats qui pourraient avoir un impact sur le risque de développer un diabète de type 2 à l'âge adulte. Certains de ces gènes sont communs entre les enfants avec un petit poids de naissance et ceux dont la mère avait un diabète gestationnel. Il semble aussi qu'il existe des modifications épigénétiques dépendantes du sexe de l'enfant. Cependant, il reste à démontrer si l'expression de ces gènes est réellement influencée par les différences de méthylation observées, si le sang de cordon est représentatif de ce qui se passe dans toutes les cellules du nouveau-né, et si ces modifications épigénétiques persistent à l'âge adulte (19).

### **1.5.5. Risque d'obésité ultérieure chez l'enfant**

Lors de l'étude chez les indiens Pima, Pettit a retrouvé un poids de naissance statistiquement plus élevé chez les enfants de mères diabétiques. Lors de trois évaluations ultérieures dans l'enfance, pendant l'adolescence et au début de l'âge adulte, l'écart de poids restait statistiquement significatif entre les groupes d'enfants de mère diabétique ou non (12). A partir de la cinquième année, le poids de l'enfant chez les indiens Pima se situe entre 120 et 150 % du poids idéal en fonction de la sévérité du DG maternel, et cette relation persiste après ajustement pour l'obésité maternelle (15). 58 % des enfants Pima nés de mère ayant eu un DG étaient obèses à l'adolescence (18).

Pour Silverman *et al.* en 1991, une fois passée la période de macrosomie, le poids est normal durant les premières années, mais à partir de l'âge de 8 ans, la moitié des enfants ont un poids supérieur au 90<sup>ème</sup> percentile (15).

Cette obésité chez l'enfant est une pathologie qui constitue un facteur de risque cardio-vasculaire et de diabète de type 2 ultérieur.

### **1.5.6. La mortalité périnatale**

La mortalité périnatale est définie comme le nombre de mortinaissances (naissance après 22 semaines d'aménorrhée d'un fœtus sans vie) et de décès néonataux précoces (décès d'enfant de moins d'une semaine).

L'histoire naturelle du diabète gestationnel est mal connue. Les données de la littérature, pour la HAS, ne permettent pas d'estimer, dans les conditions actuelles de prise en charge obstétricale des femmes enceintes, le risque de décès périnatal associé au diabète gestationnel non traité (1). Ce risque est vraisemblablement devenu très faible du fait de la prise en charge systématique du DG.

La SOGC (Société des Obstétriciens et Gynécologues de Canada) rappelle qu'aucunes études récentes n'ont confirmé une augmentation de la mortalité périnatale en rapport avec les femmes atteintes de DG. En plus de la possibilité que cet effet n'existe pas, il y a d'autres raisons pouvant expliquer ces différences entre différentes études. Etant donné la diminution globale du taux de mortalité périnatale depuis quelques années, il faut maintenant que les études comportent des échantillons considérables pour être en mesure de prouver un lien entre le DG et la mortalité périnatale. Les petites études pourraient ne pas noter des décès excédentaires attribuables à un DG non diagnostiqué. De plus les études récentes souffrent de biais d'étiquetage pouvant mener à une surveillance accrue et à des interventions plus nombreuses, ce qui pourrait affecter la mortalité périnatale de façon marquée et masquer le véritable rapport de cause à effet (7).

Pour Lejeune et Milliez, le diabète gestationnel non traité altère le pronostic obstétrical, mais cela est difficile à mettre quantitativement en évidence car, ou le diabète n'est pas reconnu, ou il est reconnu et traité. En effet en dehors de l'étude historique de O'Sullivan, il n'existe, pour des raisons éthiques évidentes, aucune étude comparant la survenue de complications au cours de grossesses non diabétiques et diabétiques non traitées. Ainsi, la faible incidence de complications survenant actuellement au cours des DG, où les glycémies sont dans la mesure du possible contrôlées et les femmes étroitement surveillées, ne doit pas faire croire à l'innocuité de cette pathologie. En effet, sur des populations de diabétiques traités, Hadden et Abell et Beischer ne retrouvent qu'une faible augmentation non significative du taux de mortalité périnatale en cas de DG, alors que pour Dornhorst la morbidité et la mortalité périnatale sont toute deux augmentées par rapport aux femmes non diabétiques. Pour Pettit en 1980 et O'Sullivan en 1973, la mortalité périnatale était 4 à 8 fois plus fréquente en cas de diabète non traité. Le risque de mort fœtale in utero (MFIU) est difficile à évaluer car quasi nul chez les femmes bien surveillées, mais tout obstétricien a en mémoire des cas de MFIU faisant découvrir à postériori un DG (12).

Pour le CNGOF, le risque de décès périnatal n'est pas augmenté dans le cadre du DG (grade B) (9).

### **1.6.L'HAPO Study**

Les critères diagnostiques du DG établis plus de 40 ans auparavant ne permettaient pas d'identifier les femmes enceintes courant un risque accru de complications périnatales mais plutôt les femmes courant un risque élevé de développement de diabète ultérieur. Certaines données suggéraient que les actuels critères diagnostiques du DG étaient trop restrictifs et que des degrés moindres d'hyperglycémie augmentaient le risque de DG. Il n'y avait pas non plus de normes internationales uniformes pour la détermination et le diagnostic du DG. Et certaines complications associées au DG pouvaient s'expliquer par d'autres facteurs de risque comme l'obésité ou l'âge et augmenter le risque de troubles lors de la grossesse.

L'HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes) study initié en 2002, et publié en 2008, avait comme objectif de clarifier les liens entre le seuil glycémique chez les femmes enceintes n'ayant pas de diabète patent et le risque de complications maternelles et fœtales dans le DG.

Il s'agit d'une très large étude prospective, observationnelle, multicentrique, internationale, d'une durée de cinq ans, conduite dans 15 centres de 9 pays, ayant permis de recruter 28 562 patientes au cours du troisième trimestre de grossesse, âgées de plus de 18 ans et pour lesquelles la détermination de l'âge gestationnel et de la date de l'accouchement était possible, sans grossesse multiple, non diabétiques au début de la grossesse, sans participation à une autre étude que l'HAPO et de sérologie HIV, VHB et VHC négatives, représentant ainsi une cohorte multinationale, multiculturelle et multiethnique. L'âge gestationnel et la date d'accouchement ont été déterminés par rapport à la date des dernières règles ou au moyen d'une échographie entre 6 et 24 semaines de gestation.

Le dépistage consistait en une hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) avec 75 g de glucose entre 24 et 32 semaines d'aménorrhée (SA), la réalisation d'une glycémie à jeun et la réalisation d'une glycémie à 1 heure et à 2 heures post-charge. Taille, poids et tension artérielle ont été mesurés lors du dépistage. Des données concernant la consommation de tabac et d'alcool, les antécédents de diabète et d'hypertension chez les membres de la famille au premier degré et les caractéristiques démographiques des patientes ont été recueillies au moyen de questionnaires standardisés. Race ou ethnie ont été déclarés. Le taux de glucose plasmatique a été évalué au hasard, au moyen d'un échantillon sanguin entre 34 et 37 semaines de gestation, afin d'identifier par sécurité des cas d'hyperglycémie au-delà d'un seuil prédéfini.

Les glycémies à jeun ont été analysés dans les laboratoires du centre et les glycémies post-charge ont été analysées au laboratoire central HAPO. Dans le cas d'une glycémie à 2 heures supérieure à 2g/l (11,1 mmol/l), de glycémie à jeun supérieure à 1,05g/l (5,8 mmol/l), de glycémie aléatoire supérieure à 1,6 g/l (8,9 mmol/l) ou de toute glycémie inférieure à 0,45 g/l (2,5 mmol/l), la confidentialité des données étaient levées pour des raisons éthiques et de sécurité. Seules les femmes dont les données sont restées confidentielles ont été incluses dans les analyses de l'étude HAPO.

Un bilan biologique était réalisé, chez la mère par prélèvement sanguin au niveau du cordon ombilical, et chez le nouveau-né 1 heure à 2 heures après l'accouchement. Les complications maternelles pendant la grossesse et les caractéristiques anthropométriques du nouveau-né (dans les 72 heures suivant la naissance) étaient relevés. Un suivi était effectué 4 à 6 semaines après l'accouchement et les données collectées. Les échantillons de sang du cordon ont permis de mesurer les taux de peptide-C et de glucose. Le niveau de peptide-C a été utilisé comme indice de la fonction cellulaire beta fœtale plutôt que le niveau d'insuline.

Les patientes dont la glycémie à jeun étaient supérieures à 1,05 g/L ou dont la glycémie à 2 heures post-charge était supérieure à 2g/L étaient considérées comme ayant un DG et bénéficiaient d'une prise en charge thérapeutique.



Les principaux critères de jugement, évalués en relation avec le niveau d'hyperglycémie maternelle lors de l'HGPO, étaient la césarienne, la macrosomie fœtale définie par un poids de naissance supérieure au 90<sup>ème</sup> percentile pour l'âge gestationnel, l'hypoglycémie néonatale clinique et l'hyperinsulinisme fœtal déterminé par le peptide-C au cordon au-dessus du 90<sup>ème</sup> percentile. Les critères secondaires étaient l'accouchement prématuré avant 37 semaines, la dystocie des épaules ou un traumatisme à la naissance ainsi qu'un séjour en réanimation néonatale, une hyper-bilirubinémie ou une pré-éclampsie. En cas de complications plus graves (décès, malformation majeure) des données supplémentaires ont été étudiées.

Au total il a été réalisé 25 505 HGPO, en moyenne à 27,8 SA, et 23 316 grossesses ont été analysées avec un âge moyen des participantes de 29,2 ans. Les résultats glycémiques lors de l'HGPO ont été analysés en fonction d'un classement en sept catégories de la glycémie à jeun, de la glycémie à 1 heure et de la glycémie à 2 heures de l'HGPO : 1 g/l (5,6 mmol/l) ou plus, 0,95 à 0,99 g/l (5,3 à 5,5 mmol/l), 0,90 à 0,94 g/l (5,0 à 5,2 mmol/l), 0,85 à 0,89 g/l (4,8 à 4,9 mmol/l), 0,80 à 0,84 g/l (4,5 à 4,7 mmol/l), 0,75 à 0,79 g/l (4,2 à 4,4 mmol/l) et moins de 0,75 g/l (4,2 mmol/l).

La moyenne de la glycémie à jeun était de 0,81 g/l (4,5 mmol/l), la moyenne de la glycémie à 1 heure de 1,34 g/l (7,4 mmol/l) et celle de la glycémie à 2 heures de 1,11 g/l (6,2 mmol/l). Il y a eu 2 décès maternels, 14 cas d'éclampsie, 321 cas de malformations avec 130 cas de décès périnataux (89 morts fœtales, 41 morts néonatales). Les analyses n'ont pas permis de montrer un lien entre l'augmentation de la glycémie et le risque de mort périnatale.

Cette étude a montré l'association linéaire et hautement significative entre la glycémie à jeun et les critères principaux : association plus élevée entre l'augmentation de la glycémie et le risque de macrosomie et le taux de peptide-C au cordon, association plus faible pour les critères césarienne et hypoglycémie néonatale, mais association non significative entre l'hypoglycémie néonatale et les glycémies à jeun et à 2 heures post-charge.

Cette étude a montré également une association linéaire significative entre les glycémies maternelles et les critères secondaires, surtout pour les critères pré-éclampsie et dystocie de l'épaule, hormis le séjour en réanimation et l'hyper-bilirubinémie (association significative pour les deux glycémies post-charge mais pas pour la glycémie à jeun).

Les glycémies post-charge à 1 heure et à 2 heures étaient indépendamment associées à tous les critères principaux et secondaires. L'étude mettait en évidence, également, une relation linéaire entre les glycémies à jeun à 1 heure et 2 heures post-charge et les plis cutanés au-dessus du 90<sup>ème</sup> percentile (évaluation de l'adiposité foetale). Enfin, les facteurs indépendants associés à la pré-éclampsie étaient le peptide-C, l'Index de Masse Corporelle, les glycémies à jeun à 1 heure et à 2 heures. Ces associations entre glycémie maternelle et complications restaient généralement significatives même après la prise en compte des facteurs de confusion.

**En conclusion, les résultats de cette étude ont montré que les chiffres glycémiques considérés jusqu'alors comme normaux chez la femme enceinte ne le seraient en fait pas. En effet cette étude a montré qu'il existait une relation, positive, continue et linéaire entre la morbidité materno-foetale et les niveaux glycémiques maternels dans le DG, indiquant la nécessité de revoir les critères actuels pour dépister le DG et le traiter (figure 2). Cependant l'association étant linéaire et continue, l'étude en elle-même n'a pas permis de trouver de seuil glycémique au-delà duquel ces risques sont majorés (20) (14) (4).**

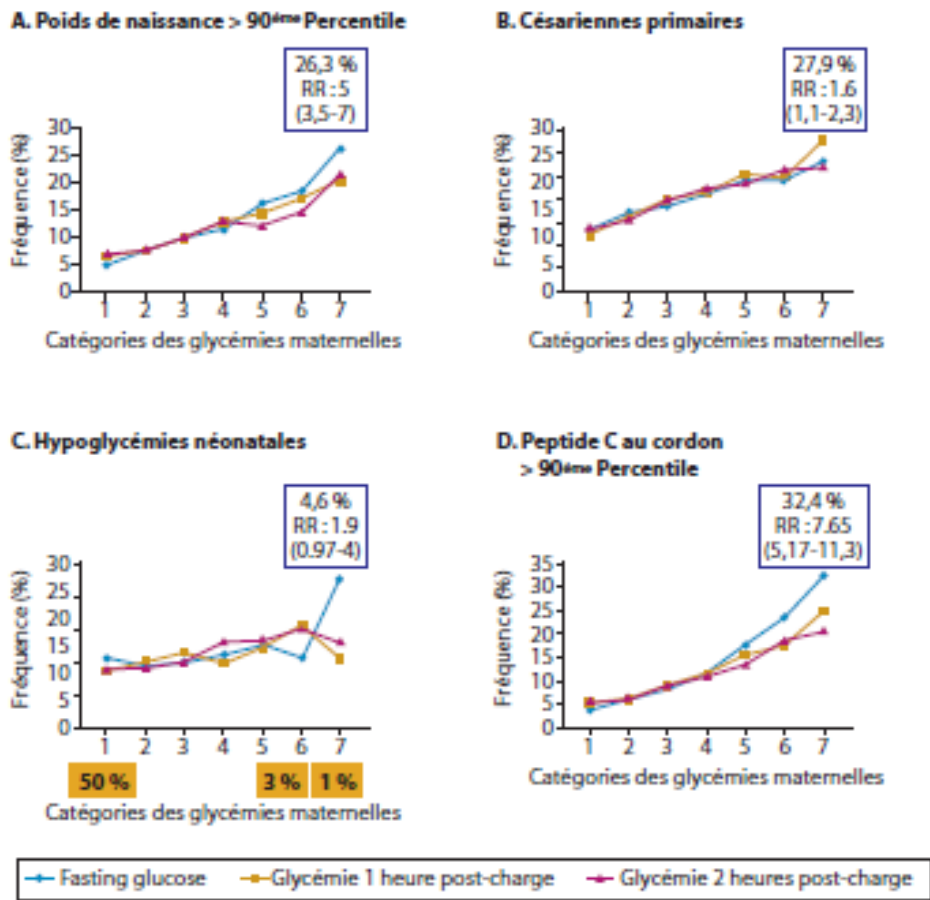


Figure 2. Relation entre glycémie maternelle et morbidité materno-fœtale dans l'étude HAPO.

## 2. Dépistage

### 2.1.Objectifs du dépistage

L'OMS a défini le dépistage en 1970, il consiste à identifier de manière présomptive, à l'aide de tests appliqués de façon standardisée et systématique, les sujets atteints d'une maladie ou d'une anomalie passée jusque-là inaperçue. Les tests de dépistage doivent permettre de faire le partage entre les personnes apparemment en bonne santé mais qui sont probablement atteintes d'une anomalie donnée ou d'une maladie, et celles qui en sont probablement exemptes. La sous population avec une probabilité plus élevée d'être atteinte, une fois identifiée, fera l'objet d'investigations à visée diagnostique, puis interventionniste.

Le dépistage du DG s'inscrit dans une politique de Santé publique. L'augmentation des complications materno-fœtales liée à l'hyperglycémie maternelle, l'efficacité démontrée de la prise en charge du DG sur l'incidence de ces complications, le caractère acceptable des effets « adverses » du dépistage et de la prise en charge sont en faveur du dépistage du diabète gestationnel (10).

Selon la majorité des recommandations existantes, l'objectif du diagnostic du DG vise surtout à identifier les grossesses à risque de complications périnatales, notamment les femmes à haut risque, les plus à même de bénéficier d'une prise en charge spécifique, mais offre aussi la possibilité d'identifier les femmes à risque de développer un DT2 à distance de la grossesse. Cette possibilité n'est pas négligeable à l'heure où des stratégies de prévention ont montré leur efficacité.

Les bénéfices du dépistage et du diagnostic du DG doivent s'évaluer sur la réduction des risques materno-fœtaux au cours de la grossesse et au moment de l'accouchement. Or les critères diagnostiques, recommandés jusqu'à récemment, après test de charge en glucose à 75 g ou 100 g dérivent des critères proposés par O'Sullivan et Mahan en 1964 à partir de l'analyse du risque de diabète à distance de la grossesse, dans des populations de femmes sélectionnées. Ces critères n'ont pas été déterminés en fonction du risque de complications périnatales. Il importe donc d'utiliser des méthodes de dépistage et de diagnostic qui permettent d'identifier les grossesses à risque.

## **2.2.Historique du diagnostic**

Historiquement, le diagnostic du DG repose sur les mesures de la glycémie à jeun, à 1 heure, à 2 heures et à 3 heures après une charge orale de 100 g de glucose (HGPO 100 g). Deux valeurs au moins (parmi les 4) doivent être égales ou supérieures aux valeurs seuils pour poser le diagnostic de DG (1).

### 2.2.1. Détermination des premiers seuils diagnostiques

Les premiers critères diagnostiques du DG ont été proposés en 1964 par O'Sullivan et Mahan à partir de travaux réalisés dans les années 50. Deux cohortes de femmes avaient été constituées :

La première cohorte (n=752 femmes enceintes) a servi à mesurer les valeurs moyennes de la glycémie ( $\pm$  écart-type) à jeun, et à 1 heure, à 2 heures et à 3 heures après ingestion orale de 100 g de glucose. Les valeurs des glycémies mesurées n'étaient pas représentatives des valeurs à un terme précis puisque 20 femmes étaient au premier trimestre, 399 au deuxième et 393 au troisième trimestre de la grossesse. Ce fait est important à prendre en compte car il a été démontré ultérieurement que la réponse glycémique à une charge orale de 75 g ou 100 g de glucose augmentait avec la progression de la grossesse et ce pour tous les temps suivant l'HGPO sauf la glycémie à jeun.

La deuxième cohorte était constitué de 1013 femmes qui avaient eu une HGPO 100 g au cours de la grossesse (date non précisée) et qui avaient pu être suivies jusqu'à 8 ans après leur grossesse. Sur cette cohorte ont été calculées rétrospectivement les proportions de femmes qui développaient un diabète dans les 8 années suivant leur accouchement, en fonction des différentes valeurs seuils proposées pour définir le DG. Les valeurs seuils proposées pour chaque temps de l'HGPO étaient égales aux moyennes des glycémies mesurées sur la première cohorte, + 1, 2 ou 3 fois l'écart-type. Au final, 2 valeurs anormales à l'HGPO 100 g ( $\geq$  moyenne + 2 écarts-types) étaient requises pour porter le diagnostic de DG. Les valeurs seuils pour les glycémies à 2 et 3 heures ont été ensuite arrondies pour qu'elles soient plus facilement mémorisables (tableau 5). Le fait d'arrondir les valeurs seuils correspondait à une variation de  $\pm 0,02$  g/l (0,11 mmol/l) soit + 1,4 % pour le seuil glycémique à 2 heures et - 1,6 % pour le seuil glycémique à 3 heures (1).

Le choix de prendre 2 valeurs anormales à l'HGPO était seulement lié au fait de la possibilité d'erreurs de laboratoire et donc de limiter ce type d'erreur en prenant 2 valeurs au lieu d'une. Le choix de prendre comme valeurs seuils les moyennes des glycémies + 2 écarts-types (mesurées sur la première cohorte) était également arbitraire, permettant un compromis intuitif pour limiter le nombre de femmes diagnostiquées positivement à tort qui augmente lorsqu'on abaisse les seuils et le nombre de femmes non diagnostiquées qui croît lorsqu'on augmente ces seuils.

Sur les 3 stratégies diagnostiques proposées initialement, il a été déterminé ultérieurement que celle-ci était la meilleure en terme de valeur diagnostique pour le risque de diabète à distance de la grossesse (sensibilité = 63,2 %, spécificité = 74,2 %, valeur prédictive positive VPP = 36,1 %, valeur prédictive négative VPN = 89,7 %). Cependant cette population était sélectionnée puisque la prévalence du DG était de 32,8 % sur cette cohorte et seulement d'environ 2 % sur la première cohorte qui a servi à déterminer les valeurs seuils. Cet effet de sélection se retrouve dans le calcul de la prévalence du diabète à distance de la grossesse chez les femmes de la deuxième cohorte, qui était élevée et égale à 18,8 % sur la période de suivi (8 ans). Cet effet de sélection rend difficilement interprétables les valeurs prédictives VPP et VPN du test qui varient avec la prévalence de la pathologie.

**Les critères diagnostiques du DG proposés par O'Sullivan et Mahan ont été déterminés non pas en fonction de la morbidité materno-fœtale à court terme associée au DG mais en fonction du risque ultérieur de diabète de type 2 (1).**

### 2.2.2. Evolution des techniques

Pour prendre en compte l'évolution des techniques, 2 ajustements des valeurs retenues ont été réalisés depuis 1964.

#### Mesure de la glycémie plasmatique

Dans l'étude de O'Sullivan et Mahan, les mesures de la glycémie étaient obtenues par une méthode chimique réalisée sur sang total. Pour prendre en compte l'évolution des méthodes de mesure de la glycémie sur sang plasmatique, les valeurs seuils ont été converties par le *National Diabetes Data Group* (NDGG) en 1979 en appliquant un facteur correctif de 14 %. Ces seuils dits « critères NDGG » ont été adoptés par l'*American Diabetes Association* (ADA) et par l'*American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) en 1986 (1) (tableau 5).

#### Méthodes enzymatiques de dosage

Dès 1982, Carpenter et Coustan constataient que depuis O'Sullivan et Mahan, outre l'utilisation du plasma plutôt que le sang total, les techniques de dosage avaient évoluées. Ainsi O'Sullivan et Mahan avaient utilisé la technique de « Somogyi-Nelson » qui tendait à surestimer la glycémie en moyenne de 0,05 g/l car elle mesurait également des substances différentes du glucose. L'utilisation des techniques enzymatiques de dosage (méthode de la glucose oxydase) réduisait ce biais. Carpenter et Coustan ont alors proposé une conversion des critères de O'Sullivan et Mahan différente de celle du NDDG : une soustraction de 0,05 g/l (0,28 mmol/l) était d'abord appliquée aux seuil de O'Sullivan et Mahan puis un facteur correctif de + 14 % (tableau 5). Ces critères sont ceux actuellement recommandés par l'ADA (2004) et sont inférieurs à ceux recommandés par le NDDG (1).



Les critères NDDG ou ceux de Carpenter et Coustan sont utilisés de façon variable selon les publications et correspondent aux *gold standards* en matière de seuil diagnostique du DG pour l'HGPO 100 g. Les critères de Carpenter et Coustan qui sont plus bas que ceux du NDDG conduisent à des chiffres de prévalence de DG plus élevés. A partir d'une analyse rétrospective des résultats d'une HGPO 100 g, portant sur 8 557 sujets, Schwartz *et al.* ont estimé que remplacer les critères NDDG par ceux de Carpenter et Coustan aurait pour effet d'augmenter le nombre de diagnostic de DG chez les femmes enceintes de 54 % (1).

Tableau 5. Seuils glycémiques pour le diagnostic du diabète gestationnel à partir d'un test de charge oral à 100 grammes de glucose (au moins 2 valeurs anormales sont requises pour porter le diagnostic).

<b>Glycémie</b>	<b>O'Sullivan et Mahan (1964) (sang total) (méthode Somogyi- Nelson)</b>	<b>Conversion NDDG (1979) (valeurs arrondies) (plasma)</b>	<b>Carpenter et Coustan (1982) (valeurs arrondies) (plasma, glucose oxydase)</b>
	Sang total	Plasma	Plasma
<u>à jeun</u> (g/l)	0,90	1,05	0,95
(mmol/l)	5,0	5,8	5,3
<u>à 1 heure</u> (g/l)	1,65	1,90	1,80
(mmol/l)	9,2	10,6	10,0
<u>à 2 heures</u> (g/l)	1,43 / 1,45 *	1,65	1,55
(mmol/l)	8,1	9,2	8,6
<u>à 3 heures</u> (g/l)	1,27 / 1,25 *	1,45	1,40
(mmol/l)	6,9	8,1	7,8

\* Valeurs arrondies par O'Sullivan pour être plus facilement mémorisées

## **2.3.Méthodes de dépistage et de diagnostic**

### **2.3.1. La stratégie en un temps (HGPO 75g)**

#### **2.3.1.1. Recommandations**

L'OMS recommande pour le dépistage du DG l'utilisation d'un test de charge orale en glucose « standard », c'est-à-dire à 75 g, soit le même test de charge orale en glucose que celui utilisé en dehors de la grossesse lorsqu'un test de charge est nécessaire. Certaines recommandations proposent son utilisation en remplacement ou en alternative de la stratégie en deux temps.

Les arguments en faveur de cette stratégie sont : la réduction du délai diagnostic, une meilleure tolérance (moins de nausées car moins de glucose ingéré), un coût moindre (moins de mesures) et la simplicité des critères qui favorise leur mémorisation. De plus, avec cette stratégie, moins de femmes seraient susceptibles d'échapper au diagnostic : une étude menée par Pettitt et al. en 1994 a montré qu'avec une stratégie diagnostique en deux temps, 30 % des femmes avec un test de O'Sullivan pathologique ne réalisaient pas le test de charge à 100 g de glucose.

Cette méthode permet de réaliser en même temps le dépistage et le diagnostic (1).

### **2.3.1.2. HGPO 75 g : méthodologie**

#### Méthodologie OMS

Le test doit être réalisé le matin, après un jeûne nocturne de 8 à 14 heures, pendant lequel uniquement de l'eau peut être consommée. L'alimentation dans les 3 jours qui précèdent le test ne doit pas être limitée et doit comporter au moins 150 g de glucides par jour. L'activité physique doit être habituelle. Après un prélèvement à jeun, le sujet doit absorber 75 g de glucose anhydrique (ou 82,5 g de glucose monohydraté) dans 250 à 300 ml d'eau en moins de 5 minutes. La glycémie est mesurée à jeun et 2 heures après le début du test. Il n'est pas autorisé de fumer pendant le test.

Si la glycémie ne peut être mesurée de suite, le sang doit être collecté dans un tube contenant du fluorure de sodium (6 mg par ml de sang prélevé) et centrifugé immédiatement. Le plasma doit être conservé au froid. A température ambiante, la glycolyse peut en effet entraîner une baisse de la glycémie de près de 0,4 mmol/l au cours de la première heure (1).

#### Méthodologie IADPSG (International Association of Diabetes Pregnancy Study Group)

Le test doit être réalisé le matin à jeun, après un jeûne nocturne, pendant lequel de l'eau peut être consommé. Les recommandations sur l'alimentation et l'activité physique sont identiques à la méthodologie OMS. Après un prélèvement à jeun, le sujet doit absorber 75 g de glucose. La glycémie est mesurée à jeun, à 1 heure et à 2 heures après le début du test (23).

Quelle que soit la méthodologie utilisée, le dosage du glucose doit se faire dans le plasma veineux. Le sang capillaire ne satisfait pas les exigences en matière de dosage de la glycémie (21) (23).

### 2.3.1.3. HGPO 75 g : quelles valeurs seuils ?

#### Les recommandations internationales

Tableau 6. Critères diagnostiques de diabète gestationnel après HGPO 75 g selon les recommandations : 1 valeur anormale sur 2 est requise, sauf exceptions, pour porter le diagnostic. (1)

Recommandations (année)	Glycémie à jeun *	Glycémie à 1 heure *	Glycémie à 2 heures *
IADPSG*** (2010)	0,92 g/l (5,1 mmol/l)	1,80 g/l (10,0 mmol/l)	1,53 g/l (8,5 mmol/l)
CNGOF, SFD*** (2010) France	0,92 g/l (5,1 mmol/l)	1,80 g/l (10,0 mmol/l)	1,53 g/l (8,5 mmol/l)
ADA ** (2004)	0,95 g/l (5,3 mmol/l)	1,80 g/l (10,0 mmol/l)	1,55 g/l (8,6 mmol/l)
SIGN (2001) Ecosse	1,0 g/l (5,5 mmol/l)	–	1,64 g/l (9,0 mmol/l)
OMS (1999)	1,26 g/l (7 mmol/l)	–	1,40 g/l (7,8 mmol/l)
ADIPS (1998) Australie	1,0 g/l (5,5 mmol/l)	–	1,46 g/l (8,0 mmol/l)
ADIPS (1998) Nouvelle-Zélande	1,0 g/l (5,5 mmol/l)	–	1,64 g/l (9,0 mmol/l)
CMA ** (1998) Canada	0,95 g/l (5,3 mmol/l)	1,92 g/l (10,6 mmol/l)	1,61 g/l (8,9 mmol/l)
4e conférence internationale sur le DG ** (1998)	0,95 g/l (5,3 mmol/l)	1,80 g/l (10 mmol/l)	1,55 g/l (8,6 mmol/l)
PNCG (1996) Royaume-Uni	1,10 g/l (6 mmol/l)	–	1,64 g/l (9,0 mmol/l)

\* mesuré sur sang veineux plasmatique, \*\* : 2 valeurs anormales sur les 3 sont requises pour porter le diagnostic, \*\*\* : 1 valeur anormale sur 3 suffit pour porter le diagnostic.

Comme cela est résumé dans le tableau 6, les critères diagnostiques de DG, après HGPO 75G varient beaucoup d'une recommandation à l'autre : entre 0,92 g/l et 1,26 g/l (+33%) pour la glycémie à jeun et entre 1,40 g/l et 1,64 g/l (+17 %) pour la glycémie mesurée à 2 heures. Certaines recommandations (4<sup>e</sup> conférence internationale sur le DG 1998, ADA 2004) ont repris les mêmes valeurs seuils que celles retenues pour l'HGPO à 100 g tandis que l'OMS préconise l'utilisation des seuils qui définissent en population générale une intolérance au glucose ou un diabète (1).

Les valeurs seuils de l'OMS, définies par rapport au risque de complications micro-vasculaires (rétinopathie diabétique essentiellement) et cardio-vasculaires sont :

Diabète : glycémie à jeun  $\geq 1,26$  g/l (7,0 mmol/l) ou glycémie à 2 heures après HGPO 75 g  $\geq 2$  g/l (11,1 mmol/l)

Intolérance au glucose : glycémie à jeun  $< 1,26$  g/l (7,0 mmol/l) et glycémie à 2 heures après HGPO 75 g  $\geq 1,40$  g/l (7,8 mmol/l) (1).

### **Liens avec la morbidité périnatale**

L'association entre des résultats anormaux après HGPO 75 g et la morbidité périnatale est suggérée dans un certain nombre d'études :

-au sein d'une cohorte de 3505 femmes nord-américaines, les glycémies à jeun et à 2 heures après charge orale à 75 g de glucose étaient significativement associées au risque de macrosomie après prise en compte des autres facteurs de risque (1).

-dans une cohorte de 4 977 femmes brésiliennes, les critères diagnostiques de l'OMS 1999 et de l'ADA 2004 pour l'HGPO 75 g ont été comparés : la prévalence du DG était de 2,4 % selon les critères de l'ADA et de 7,2 % selon ceux de l'OMS. Dans cette étude, la survenue d'un DG était associée à un excès de risque significatif de macrosomie, de pré-éclampsie et de décès périnataux (1).

-les critères OMS permettaient d'identifier 3,5 fois plus de femmes avec DG donnant naissance à des enfants macrosomes que les critères diagnostiques de l'ADA mais le nombre de femmes diagnostiquées pour un DG était également 3 fois plus élevé par les critères OMS que par les critères de l'ADA (1).

-une étude prospective menée chez 709 femmes thaïlandaises a comparé les valeurs diagnostiques d'une charge orale à 100 g (critères NDDG) et d'une charge orale à 75 g (critères OMS 1999). Les deux tests étaient réalisés chez toutes les femmes. La prévalence du DG était de 1,4 % selon les critères NDDG et de 15,7 % selon ceux de l'OMS. Les sensibilités et valeur prédictive positive des critères du NDDG pour le diagnostic de la macrosomie étaient respectivement de 9,8 % et de 40 % tandis qu'elles étaient respectivement de 41,5 % et de 15,3% pour les critères de l'OMS. Dans cette étude le lien entre le DG (défini après HGPO 75 g selon les critères OMS) et le risque de morbidité périnatale était suggéré avec un risque relatif brut de 2,7 pour l'HTA gravidique, de 1,9 pour la césarienne, de 2,9 pour la macrosomie et de 4,0 pour les hypoglycémies néonatales (1).

-dans une étude prospective menée chez 127 femmes chez les indiens Pima, avec une prévalence du DG de 1,6 % selon les critères NDDG (HGPO 100 g) et de 5,5 % selon les critères de l'OMS (HGPO 75 g), les critères de l'OMS identifiaient un trouble de la tolérance glucidique chez 38 % des femmes ayant donné naissance à un enfant macrosome alors que les critères NDDG n'identifiaient que 6,3 % de ces femmes (1).

-les critères diagnostiques de l'IADPSG (HGPO 75 g), se basant sur les résultats de l'étude HAPO, ont été proposés en considérant les valeurs glycémiques associées à un sur-risque de 75 % de macrosomie, d'hyperinsulinisme et d'adiposité fœtaux et /ou à l'augmentation du risque relatif (Odds ratio, OR) de l'augmentation du peptide-C d'environ 1,75 dans le sang du cordon (9) (24).

#### **2.3.1.4. HGPO 75 g : reproductibilité**

Dans une étude cas-témoins (30 femmes avec DG et 30 femmes indemnes de DG), il n'y avait pas de différence significative entre les glycémies capillaires moyennes, dans le sous-groupe des femmes ayant réalisé à 2 reprises une HGPO 75 g (15 cas et 15 témoins), à jeun, à une heure et à deux heures. Les résultats pour le test de charge réalisé dans un deuxième temps auraient conduit au même diagnostic chez 93 % des femmes que les résultats obtenus après le premier test. Comme il s'agit de glycémie mesurée sur prélèvement capillaire, ces résultats ne peuvent être étendus à la mesure de glycémie veineuse (1).

#### **2.3.2. La stratégie en deux temps (O'Sullivan puis HGPO 100g)**

La stratégie en deux temps repose sur la réalisation en premier lieu d'un test de charge orale à 50 g de glucose, dit « test de O'Sullivan », quelle que soit l'heure du dernier repas ou le moment de la journée, avec dosage de la glycémie 1 heure après la charge orale de glucose.

L'objectif de ce test de dépistage est d'identifier un groupe à risque « élevé » de présenter un DG.

Chez les femmes dépistées « positives » (glycémie > 1,30 g/l (7,2 mmol/l) ou 1,40 g/l (7,8 mmol/l) en fonction de la sensibilité désirée), une HGPO 100 g est réalisée dans un deuxième temps. La glycémie est mesurée à jeun, avant l'ingestion du glucose, puis toutes les heures jusqu'à la 3<sup>ème</sup> heure. Le diagnostic de DG est retenu si au moins 2 des 4 glycémies sont anormales (1) (tableau 5).

Afin d'optimiser la prise en charge thérapeutique, il est souhaitable que le délai entre le test de dépistage (O'Sullivan) et le test diagnostique (HGPO 100 g) ne dépasse pas 7 jours (25).



### 2.3.2.1. Test de O'Sullivan

Traditionnellement ce test utilise 50 g de glucose anhydre (D-glucose) dilué dans 150 ml d'eau. D'autres sources de glucose ont été proposées (polymères de glucose ou bonbons en gelée (*jelly beans*) afin de réduire les nausées. L'utilisation de polymères de glucose avait une sensibilité équivalente au glucose anhydre, par contre la sensibilité du test avec les bonbons était beaucoup plus faible (1).

#### Le seuil

##### Performance du test en fonction du seuil retenu

L'objectif d'un test de dépistage n'est pas le diagnostic de la maladie mais l'identification d'un sous-groupe de femmes à risque, chez lesquelles un test diagnostique doit être réalisé. Les performances d'un outil diagnostique doivent s'évaluer sur sa sensibilité, sa spécificité et ses valeurs prédictives positive et négative (VPP, VPN). Un test de dépistage doit privilégier la sensibilité (1).

Ce test a été proposé pour la première fois par O'Sullivan en 1973 avec une valeur seuil pathologique égale à 1,40 g/l (7,8 mmol/l) à 1 heure : 752 femmes enceintes, sélectionnées dans les maternités de Boston, à des termes de grossesse variables, avaient bénéficié d'un test de O'Sullivan puis d'une HGPO 100 g. Pour une valeur seuil à 1,40 g/l, la sensibilité du test de dépistage pour le diagnostic de diabète gestationnel était égale à 79 %, sa spécificité était de 87 %, sa VPP de 14 % et sa VPN de 99 %. Pour une valeur seuil égale à 1,30 g/l (7,2 mmol/l), la sensibilité du test de dépistage était égale à 100 % et sa spécificité égale à 78 %(1).

Depuis O'Sullivan, la valeur du seuil est discutée et varie selon les recommandations de 1,30 g/l (7,2 mmol/l) à 1,40 g/l (7,8 mmol/l) (1).

La diminution de la valeur seuil permet d'augmenter la sensibilité du test, mais en diminue la spécificité. Ainsi la diminution du seuil de 1,40 g/l à 1,30 g/l augmente la sensibilité mais implique que l'HGPO 100 g soit réalisée chez 15 à 20 % de la population initiale, contre 6 % avec un seuil de 1,40 g/l. (1)

D'après la revue systématique de la littérature de l'Agency for Healthcare Research and Quality, la valeur-seuil de 1,30 g/l (7,2 mmol/l) permet de dépister le DG chez 90 % des femmes mais 20 à 25 % de ces femmes dépistées doivent faire ensuite le test de diagnostic par HGPO 100 g. Si on hausse le seuil à 1,40 g/l (7,8 mmol/l), seulement 80 % des femmes atteintes de DG sont dépistées, mais le nombre de femmes dont les résultats au test de O'Sullivan imposent l'HGPO 100 g est réduit à 14 ou 18 % (1) (21).

Le seuil de 1,30 g/l offre certes une sensibilité de 100 % mais est associé à un nombre plus élevé de faux positifs. Selon le NDDG, 10 % des DG auraient un résultat au test de surcharge compris entre 1,30 et 1,40 g/l (21).

Il n'existe pas d'étude qui compare l'efficacité des deux seuils.

#### Performance du test en fonction du niveau de risque

La valeur prédictive positive du seuil de 1,40 g/l, c'est-à-dire la probabilité d'avoir un diabète gestationnel quand la glycémie excède 1,40 g/l une heure après charge orale de 50 g en glucose, varie selon le niveau de risque de la population. En effet, lorsque la prévalence de la maladie augmente, la VPP du test augmente tandis que sa VPN diminue. Ainsi, dans une étude rétrospective chez 2 574 femmes andalouses, la VPP du test variait de 11,9 % chez les femmes sans facteurs de risque (n = 1 138) à 66,7 % chez les femmes qui avaient au moins 4 facteurs de risque (n = 17).

Globalement la valeur prédictive positive du test était égale à 21,8 %. Cette étude concluait que 80 % des femmes dépistées positivement étaient des faux positifs donc dépistées à tort.

Certains auteurs ont proposé de moduler la valeur du seuil du test de O'Sullivan en fonction du niveau de risque. Ainsi pour un niveau de risque égal à 2 ou 3, selon l'échelle proposée par Naylor *et al.* dans l'étude TTH, la valeur seuil était fixée à 1,40 g/l (7,8 mmol/l), tandis qu'elle était fixée à 1,30 g/l (7,2 mmol/l) pour un niveau de risque supérieur à 3. Les auteurs ont ainsi calculé que s'il n'est pas réalisé de dépistage chez les femmes avec un niveau de risque total égal à 0 ou 1, la modulation du seuil permettait de conserver une sensibilité du test à 81,2 % mais surtout d'éviter un test pour 34,7 % des femmes et de diminuer le taux de faux positifs de 2,5 % par rapport à un test de O'Sullivan pratiqué chez toutes les femmes avec un seuil unique à 1,40 g/l (7) (1).

Dans l'étude de Nahum *et al.*, les glycémies moyennes mesurées 1 heure après l'ingestion de 50 g de glucose (test de O'Sullivan) étaient plus faibles chez les femmes d'origine africaine et plus élevées chez les femmes d'origine asiatique par rapport aux femmes d'origine caucasienne. Ces auteurs ont donc proposé de moduler la valeur du seuil en fonction du groupe ethnique : 1,30 g/l chez les femmes d'origine africaine, 1,40 g/l chez celles d'origine caucasienne et 1,50 g/l chez les femmes d'origine asiatique. Les seuils choisis correspondaient à la proportion de femmes ayant un test de dépistage positif égal à 25 % avec ces valeurs seuils. La validité de ces seuils spécifiques et leur supériorité par rapport à un seuil unique restent à démontrer (1).

#### Liens avec la morbidité périnatale

Une glycémie  $\geq 1,40$  g/l (7,8 mmol/l) après test de O'Sullivan était associée dans la cohorte *The Toronto Tri-hospital Gestational Diabetes Project* chez 3 637 femmes indemnes de diabète gestationnel (défini après HGPO 100 g, critères NDDG) à une augmentation significative de la fréquence des césariennes (24,6 % vs 20,3 % ;  $p = 0,02$ ) mais sans augmentation significative de la fréquence de la macrosomie (15,6 % vs 14,0 %) ou de la pré-éclampsie (5,9 % vs 5,0 %). Il n'existe pas d'étude qui compare les seuils entre eux en fonction de la morbidité périnatale (1).

## La valeur-seuil de 2 g/l

Les recommandations de l'Alfediam et du Collège national des gynécologues et obstétriciens français, en 1996, considèrent qu'une glycémie > 2,0 g/l (11,1 mmol/l) après test de O'Sullivan permet de porter d'emblée le diagnostic de diabète gestationnel. Les recommandations canadiennes portent ce chiffre à 1,85 g/l (10,3 mmol/l). L'objectif de cette stratégie est de conduire à une prise en charge la plus précoce possible, sans attendre les résultats de l'HGPO 100 g (commentaires du groupe de travail) (1).

Le risque de diabète gestationnel croît avec la glycémie mesurée 1 heure après HGPO 50 g :

-dans une population de 381 femmes nord-américaines d'origine caucasienne, une glycémie  $\geq 1,83$  g/l était associée à une probabilité de DG (défini après HGPO 100 g, critères de Carpenter et Coustan) de 95 %

-dans une étude rétrospective chez 514 femmes, d'origines variées, avec test de O'Sullivan pathologique (seuil = 1,40 g/l), la probabilité de DG (défini après HGPO 100 g, critères NDDG) était de 85,7 % pour une glycémie comprise entre 2,01 et 2,25 g/l et de 100 % pour une glycémie > 2,26 g/l. Dans cette population, une glycémie supérieure à 1,85 g/l après test de O'Sullivan correspondait au meilleur rapport sensibilité-spécificité et était associée à une fréquence accrue de macrosomie. Si ce seuil de 1,85 g/l avait été retenu dans cette population comme suffisant pour porter le diagnostic de diabète gestationnel (sans charge en glucose complémentaire) 21 % des femmes auraient été considérées comme ayant un diabète gestationnel à tort.

-dans une cohorte rétrospective de 514 femmes en majorité d'origine caucasienne avec test de O'Sullivan pathologique (glycémie  $\geq 1,40$  g/l), 57 % des femmes avec une glycémie > 1,85 g/l après test de O'Sullivan avaient un DG (défini après HGPO 100 g, critères NDDG). Dans cette étude, aucune valeur seuil au-dessus de laquelle l'HGPO était toujours positive n'était clairement identifiée. Une glycémie >1,99 g/l était associée à un risque de diabète gestationnel de 69 %.

-dans une étude rétrospective chez 4 116 femmes californiennes, 53 % des femmes dont la glycémie était >1,99 g/l après test de O'Sullivan présentaient un DG (défini après HGPO100 g, critères NDDG) (1).

### **Incidence de l'heure du dernier repas**

La glycémie mesurée 1 heure après une charge orale en glucose de 50 g dépendrait du temps qui sépare le test du dernier repas. D'après les résultats d'une étude réalisée chez 507 femmes (63 % d'origine caucasienne, 19 % d'origine asiatique et 6 % d'origine africaine), le test de O'Sullivan réalisé au moins 2 heures après un repas pourrait avoir une meilleure sensibilité pour le diagnostic de diabète gestationnel que s'il est réalisé moins de 2 heures après un repas (test diagnostique de référence : HGPO 100 g, critères de Carpenter et Coustan). Globalement la sensibilité du test de O'Sullivan pour une valeur seuil de 1,26 g/l (7,0 mmol/l) était égale à 68 % quelle que soit l'heure de la dernière prise alimentaire, et de 100 % chez les femmes ayant réalisé le test plus de 2 heures après une prise alimentaire.

Un ajustement de la valeur seuil en fonction de l'horaire du dernier repas a été proposé mais sans améliorer réellement les performances du test de dépistage. Dans l'étude de Naylor *et al.*, la prise en compte de l'horaire du dernier repas permettait une diminution de 4,9 % du taux de faux positifs observé.

Si le test de O'Sullivan doit être réalisé à jeun pour augmenter sa sensibilité, la question de la justification d'une stratégie en 2 temps peut se poser (1).

Une étude prospective a montré que l'intolérance glucidique était augmentée l'après-midi (16h00) par rapport au matin (8h00) (21).

### **Date du test de O'Sullivan**

Les recommandations existantes conseillent de réaliser le test de O'Sullivan entre la 24<sup>e</sup> et la 28<sup>e</sup> semaine de grossesse en l'absence de facteurs de risque. Un dépistage, plus précoce, dès la première consultation prénatale, est parfois recommandé en cas de facteurs de risque. Si ce dépistage précoce est normal chez ces femmes à risque, il est à renouveler entre la 24<sup>e</sup> et la 28<sup>e</sup> semaine de grossesse (1).

### **Reproductibilité**

La reproductibilité du test de O'Sullivan varierait avec le terme de la grossesse (1). Elle ne serait que de 78 % (21).

#### **2.3.2.2. HGPO 100 g**

En cas de positivité du test de dépistage (O'Sullivan), une HGPO 100g doit être réalisée, chez la femme à jeun depuis 8 à 16 h, au repos pendant la durée du test. La glycémie est mesurée à jeun, à 1 heure, à 2 heures et à 3 heures. Le diagnostic de DG est posé sur la présence de 2 valeurs sur 4 anormales (1) (21).

Une seule valeur anormale, selon Neiger, permettrait de définir un test pathologique et de sélectionner un groupe de femmes à très haut risque de DG. On devrait réaliser une seconde HGPO un mois après chez ces femmes (21).

## **Les seuils**

Les critères adoptés par la 4<sup>e</sup> conférence internationale sur le diabète gestationnel puis par l'ADA 2004 sont ceux de Carpenter et Coustan. Avec les critères de Carpenter et Coustan, la prévalence de la maladie augmente puisque les seuils diagnostiques sont plus bas que ceux proposés par le NDDG.

Ainsi, l'application des critères de Carpenter et Coustan plutôt que ceux du NDDG conduit à une augmentation de 29 % du nombre de diabètes gestationnels diagnostiqués chez 338 femmes nord-américaines avec test de O'Sullivan positif (seuil = 1,40 g/l (7,8 mmol/l)) (1).

## **Liens avec la morbidité périnatale**

Il existe une association entre la glycémie mesurée à jeun ou après HGPO 100 g et le risque de complications périnatales (macrosomie, césarienne) chez les femmes ayant une seule valeur anormale après HGPO 100 g selon les critères NDDG, et qui n'ont donc pas de diabète gestationnel. Dans l'étude prospective française « Diagest », une augmentation de la fréquence des macrosomies (définie par un poids de naissance supérieur au 90<sup>ème</sup> percentile pour l'âge gestationnel) était observée chez les femmes avec une seule valeur anormale après HGPO 100 g (critères de Carpenter et Coustan) par rapport aux femmes avec test de O'Sullivan négatif (seuil = 1,30 g/l, 7,2 mmol/l) : 22 % contre 11 % chez les témoins (1).

Une étude rétrospective a étudié l'incidence de la macrosomie chez des enfants nés de 708 mères nord-américaines qui avaient un test de O'Sullivan pathologique (seuil = 1,40 g/l, 7,8 mmol/l). Après HGPO 100 g (critères du NDDG), elles n'étaient pas considérées comme ayant un diabète gestationnel. Cependant les macrosomies étaient significativement plus fréquentes chez les femmes avec diabète gestationnel, défini selon les critères de Carpenter et Coustan (23,6 %), que les femmes sans diabète gestationnel selon ces mêmes critères (14 %). La fréquence du diabète gestationnel selon les critères de Carpenter et Coustan dans cette population était de 10,2 % (n = 72 cas). Parmi les 106 enfants macrosomes nés de ces 708 femmes n'ayant pas de diabète gestationnel selon les critères du NDDG, 17 étaient nés de femmes ayant un diabète gestationnel selon les critères de Carpenter et Coustan (1).

Une autre étude rétrospective chez 434 femmes nord-américaines réalisée avec la même méthodologie ne retrouvait pas cet excès de morbidité périnatale chez les femmes avec diabète gestationnel selon les critères de Carpenter et Coustan alors qu'elles en étaient indemnes selon les critères du NDDG (1).

### **Glycémie à la 3<sup>e</sup> heure**

Cette question se pose pour comparer l'intérêt de l'HGPO 100 g par rapport à l'HGPO 75 g qui propose des seuils pour la glycémie mesurée à jeun, à 1 heure et à 2 heures après la charge en glucose mais pas à la 3<sup>e</sup> heure. Dans une cohorte de 520 femmes dont 53 avaient un diabète gestationnel (critères de Carpenter et Coustan), 7,6 % des diabètes gestationnels n'auraient pas été diagnostiqués si la mesure de la glycémie à la 3<sup>e</sup> heure avait été omis (1).

Dans une population de 512 femmes, avec test de O'Sullivan pathologique (seuil = 1,40 g/l, 7,8 mmol/l), si la 3<sup>e</sup> heure de l'HGPO n'était pas prise en compte pour le diagnostic, 13 % des diabètes gestationnels (définis par l'HGPO 100 g, critères du NDDG) n'auraient pas été diagnostiqués (1) (21).



## **Diététique préalable**

Une alimentation non restrictive en glucides, c'est-à-dire contenant au moins 150 g de glucides, est habituellement recommandée les 3 jours précédant l'HGPO, la restriction étant susceptible d'induire un biais, par l'augmentation des glycémies post-charge.

Les rares études réalisées ne mettent pas en évidence de différence entre les résultats d'HGPO obtenus avec ou sans régime alimentaire préparatoire chez des femmes ne souffrant pas de malnutrition (1).

## **Reproductibilité**

Une étude prospective menée chez 38 femmes avec test de O'Sullivan pathologique (seuil = 1,35 g/l, 7,5 mmol/l) a montré que 24 % des femmes étaient classées différemment, résultat normal ou anormal, après 2 HGPO 100 g réalisées à une semaine d'intervalle, si la normalité était définie par aucune valeur excédant les seuils NDDG et l'anormalité par au moins une valeur supérieure aux seuils NDDG (1).

### **2.3.3. Le test du NDDG (autre stratégie en deux temps)**

Le National Diabetes Data Group (NDDG) propose un dépistage par une glycémie à jeun et une glycémie 1 heure après la prise orale de 50 g de glucose, puis confirmation du diagnostic par une hyperglycémie provoquée par voie orale avec 100 g de glucose (12). Les glycémies sont mesurées sur plasma.

Les critères diagnostiques sont une glycémie à jeun > 1,05 g/l (5,8 mmol/l), une glycémie à 1 heure > 1,90 g/l (10,6 mmol/l), une glycémie à 2 heures > 1,65 g/l (9,2 mmol/l), une glycémie à 3 heures > 1,45 g/l (8,1 mmol/l). Au moins 2 valeurs anormales sur 4 sont nécessaires pour poser le diagnostic de DG (1).

#### **2.3.4. Comparaison des différentes méthodes et de leurs critères diagnostiques**

Les résultats en terme de prévalence du DG sont très contradictoires en fonction du test utilisé et des valeurs-seuils choisis. Le test idéal devrait pouvoir dépister les femmes ayant une anomalie du métabolisme glucidique et prédire le risque de complications materno-fœtales (12).

L'HGPO 100 g a fait l'objet de nombreuses études qui ont pu démontrer qu'elle permettait un bon dépistage des femmes avec anomalies du métabolisme glucidique. Nicholls *et al.* ont montré que le test de l'OMS à 75 g dépistait également ces mêmes anomalies (12).

Khan *et al.* ont montré qu'il existait une corrélation entre le taux de macrosomie et la valeur de la glycémie 2 heures après une charge de 75 g de glucose. Cette corrélation n'est pas retrouvée avec la valeur de la glycémie 1 heure après une charge de 50 g de glucose. Sacks *et al.* ont également montré une corrélation entre le taux de macrosomie fœtale et les valeurs de la glycémie à jeun et 2 heures après la prise orale de 75 g de glucose entre 24 et 28 SA (12) (21). Deux études prospectives ont montré une association significative entre la survenue d'une macrosomie et un test anormal avec la méthode de l'OMS (21).

Concernant la discussion sur le dépistage ou non des patientes à risque intermédiaire dépistées grâce à un abaissement des seuils diagnostiques à l'HGPO, deux études récentes présentent des conclusions différentes. Berkus *et al.* ont repris 708 patientes avec un test de surcharge anormal mais sans diagnostic de DG selon les critères de l'ACOG. En utilisant des critères de diagnostic moins stricts (Coustan, 1978), l'incidence de la macrosomie est significativement plus élevée que dans une population non diabétique (24 % vs 14 %). Les auteurs concluaient que les seuils choisis pour le DG devaient être revus à la baisse par l'ACOG, car un certain nombre de patientes à risque de macrosomie n'étaient pas alors dépistées. Nord *et al.* retrouvent également une augmentation de l'incidence de la macrosomie pour des seuils intermédiaires (HGPO 75 g) mais sans différence sur les autres indicateurs de santé périnataux, ces auteurs concluaient qu'il n'était pas nécessaire d'abaisser le seuil (21).

Weiss montre, dans une étude prospective sur une population de DG comparant les doses de charge de 100 g et de 75 g, que seule la valeur de la glycémie à 2 heures est différente, imposant alors des seuils différents (0,16 g/l de plus pour l'HGPO 100 g) (21).

Berkus et Langer ont montré en réalisant successivement chez des femmes enceintes une HGPO 100 g et soit une glycémie 1 heure après 50 g de glucose, soit une glycémie 2 heures après 75 g (critères OMS), que la méthode OMS avait une meilleure corrélation avec l'HGPO de référence. Ainsi, une glycémie à jeun et 2 heures après une charge de 75 g permet, avec une simplicité bien supérieure, de dépister le DG comme la méthode de référence (HGPO 100 g), trop lourde pour être proposée à toute femme enceinte (12).

Les arguments en faveur de la méthode OMS (75 g) sont : une ingestion moindre de glucose, un coût plus faible et une mémorisation facile des seuils (une seule valeur anormale, moins de mesures) (21).

Apparemment, il ne semble pas que la méthode OMS laisse passer beaucoup de DG. Une étude Thaïlandaise a comparé les valeurs diagnostiques de ces deux méthodes entre 24 et 28 SA. Les auteurs ont réalisé pour toutes les femmes le test OMS à 75 g (2 h > 1,40 g/l, 7,8 mmol/l) et le test de surcharge de O'Sullivan à 50 g suivi en cas de glycémie > 1,40 g/l d'une HGPO 100 g. Ces deux procédures retrouvent des prévalences respectives de DG de 15,7 % et 1,4 %. Compte tenu des complications périnatales et obstétricales mieux dépistées par le test OMS, ces auteurs concluent que ce dernier était plus pertinent que le test NDDG (21 % des enfants macrosomes dépistés par NDDG *versus* 43 % par le test OMS) (21).

### **2.3.5. Les méthodes de dépistage alternatives**

#### **2.3.5.1. La glycémie à jeun**

La mesure de la glycémie à jeun ou non est recommandée par les Britanniques et les Ecossais comme méthode de dépistage lors de la première visite prénatale puis au cours de la 28<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée ou en cas de glycosurie à la bandelette positive. Une glycémie à jeun  $\geq 1,0$  g/l et une glycémie postprandiale  $\geq 1,26$  g/l sont retenues comme valeurs seuils pour la réalisation d'une HGPO 75 g qui constitue le test diagnostique proprement dit. Ce dépistage pourrait présenter des avantages en termes d'acceptabilité et de coût. Cependant il existe des femmes ayant une glycémie à jeun « normale » mais une réponse glycémique « anormale » après charge en glucose. D'après certains auteurs, la glycémie à jeun diminuerait de 6 à 9 % à partir de la 28<sup>ème</sup> semaine de grossesse et pour d'autres auteurs, la variabilité intra-individuelle de la glycémie augmenterait avec le terme de la grossesse (1).

D'après certaines études, il y aurait un lien entre l'accroissement de la glycémie à jeun au moment du diagnostic de DG (critères NDDG après HGPO 100 g) et l'augmentation du risque de morbidité périnatale. Différentes études ont été réalisées pour déterminer la valeur seuil diagnostique de la glycémie à jeun au début du troisième trimestre de grossesse. La sensibilité et la spécificité du test de dépistage par la glycémie à jeun ont été comparées pour une valeur seuil soit de 0,84 g/l, soit de 0,87 g/l, soit de 1,40 g/l (1).

Aucune étude n'a permis de conclure sur l'existence d'un seuil pour la glycémie à jeun au-dessus duquel il est utile ou non de réaliser un test de charge en glucose complémentaire pour porter le diagnostic de DG (1).

L'IADPSG recommande de faire une glycémie à jeun au premier trimestre afin de dépister les patientes ayant un DT2 préexistant (24).

La mesure de la glycémie à jeun est recommandée comme test de dépistage par la CNGOF et la SFD lors de la première consultation prénatale en cas de facteurs de risque (9).

### **2.3.5.2. La glycémie au hasard dans la journée**

Le test de surcharge de O'Sullivan est très dépendant du moment du prélèvement. C'est pourquoi certains auteurs ont proposé la méthode de prélèvement au hasard dans la journée en tenant compte ou non de l'heure du dernier repas. Dans l'étude de référence menée par Lind sur 2 403 femmes entre la 28<sup>e</sup> et la 32<sup>e</sup> semaine de grossesse, seulement 2,5 % de la population testée a eu une HGPO et seulement 0,25 % de DG a été retrouvé. Cette prévalence très basse ne permet pas de conclure sur la validité des seuils choisis (1,10 g/l dans les deux heures qui suivent un repas et 1,01 g/l plus de deux heures après le repas) (21) (15). Cette méthode n'est recommandée par aucune société savante internationale (1). Selon l'ACOG, elle ne serait pas assez sensible et pour certains auteurs, les variations des glycémies postprandiales et après charge en glucose varieraient de façon importante avec le terme de la grossesse. Se pose également la question de la variabilité intra-individuelle dépendant de l'alimentation. Aucune publication concernant la période spécifique de la grossesse n'a été identifiée (1).

### **2.3.5.3. Les protéines glyquées**

La glycation des protéines est un processus non enzymatique de liaison du glucose aux protéines plasmatiques qui est fonction du temps d'exposition de la protéine, soit de sa durée de vie et de la concentration en glucose. Les protéines glyquées sont largement utilisées en dehors de la grossesse, notamment l'HbA1c, mais leur utilisation comme test de dépistage du DG poserait plusieurs problèmes : les femmes enceintes ont des glycémies à jeun plus basses et des glycémies postprandiales plus élevées que les femmes non enceintes, la population érythrocytaire est plus jeune chez les femmes enceintes car l'érythropoïèse est augmentée et le taux d'HbA1c est moins élevé, enfin le temps depuis le début de l'intolérance glucidique peut être court lors du diagnostic du DG (1).

### Fructosamine

La fructosamine témoigne du niveau glycémique moyen des 1 à 3 semaines précédant le prélèvement, avantage théorique sur l'Hb1Ac (Hémoglobine glyquée), témoin plus tardif de l'hyperglycémie chronique (2 à 3 mois). Le dosage de la fructosamine manquerait de sensibilité (1). Sa valeur diagnostique pendant ou en dehors de la grossesse n'est pas démontré. Dans l'état actuel des connaissances, cette méthode n'est pas recommandée pour le diagnostic du DG (21).

### Hémoglobine glyquée (HbA1c)

L'HbA1c témoigne du niveau glycémique sur les 2 ou 3 derniers mois. Ce marqueur offre une faible sensibilité. Dans l'état actuel des connaissances, cette méthode n'est pas recommandée pour le diagnostic du DG (21).

En cas de DT2 découvert en début de grossesse, cette méthode pourrait être utile pour préciser l'équilibre glycémique périconceptionnel (accord professionnel, CNGOF) (9).

L'IADPSG recommande de faire une hémoglobine glyquée (ou une glycémie à jeun) au premier trimestre de grossesse afin de dépister les patientes ayant un DT2 préexistant (24).

#### **2.3.5.4. Le petit déjeuner test**

Le caractère non physiologique de la charge orale en glucose a incité à proposer un petit déjeuner test en alternative pour le dépistage et le diagnostic du DG. La réponse glycémique à un petit déjeuner standardisé est inférieure à celle observée après charge orale en glucose et ne semble pas être modifiée par le terme de la grossesse, au contraire des charges orales en glucose. Toutefois, les valeurs seuils pour le dépistage et le diagnostic du DG restent à définir (1). Cette méthode n'est pas recommandée.

### 2.3.5.5. La glycémie capillaire

Les recommandations, en général sur le dépistage du DG portent sur un grand nombre de patientes, voire sur toute les patientes. L'avantage de la mesure de la glycémie capillaire par lecteurs de glycémie pour le dépistage du DG est la facilité d'utilisation, l'obtention d'un résultat immédiat et son faible coût par rapport à un test en laboratoire (1).

Plusieurs études ont testé la valeur diagnostique de ce type de dépistage. En modifiant les seuils à considérer en prélèvement capillaire (de 0,10 à 0,24 g/l plus élevé que les seuils par prélèvement veineux), ces auteurs retrouvent une valeur diagnostique satisfaisante par rapport à un test de surcharge anormal (sensibilité entre 70 et 93 %, spécificité entre 91 et 97 %). Cependant, le nombre de DG non dépistés est difficile à évaluer dans ces études puisque toutes les patientes n'ont pas bénéficié d'une HGPO (21).

Ces deux études ont évalué la pertinence de ce dépistage par rapport à un test de surcharge, mais n'ont pas évalué la précision de la mesure par rapport à une mesure en laboratoire. Carr *et al*/ ont testé 4 lecteurs de glycémie capillaire comparés à une mesure de glycémie veineuse en laboratoire sur 84 patientes en 1989. Les 4 lecteurs de glycémie capillaire ont un coefficient de variation très significativement augmenté (entre 6,8 % et 9,6 %) par rapport à la mesure en laboratoire. Cette imprécision aurait entraîné la réalisation de 45 % d'HGPO contre 16 % avec la mesure en laboratoire (21).



Pour la HAS, le principal problème est la précision de cette méthode, c'est à dire la capacité du test à reproduire le même résultat quand il est répété plusieurs fois sur le même échantillon. La précision est estimée par les coefficients de variation (CV) qui varient de 6,8 % à 8,2 % pour la première génération de lecteurs, alors que la limite cliniquement acceptable est de 3,5 %, qui correspond à la moitié du coefficient de variation interindividuel pour la mesure de la glycémie. Le manque de précision doit induire une baisse de la valeur seuil pour ne pas perdre en sensibilité, ce qui induit une baisse de la spécificité et donc la nécessité de réaliser un test diagnostique chez un grand nombre de sujets. Les lecteurs de nouvelle génération ont une précision beaucoup plus correcte (2,7 % +/- 1 % pour le sang total capillaire) et pourraient être utilisés dans des programmes de dépistage, sous réserve d'une stabilité de la précision à travers le temps, ce qui n'est actuellement pas validé (1).

L'exactitude, c'est-à-dire la capacité à produire un résultat proche de la vraie valeur, en revanche est acceptable puisque les coefficients de corrélation avec la glycémie sanguine variaient entre 0,73 et 0,91 dans l'étude de Carr *et al.* (1).

Actuellement, les lecteurs de glycémie capillaires sont utilisés dans la surveillance du DG, mais leur imprécision empêche leur utilisation comme test de dépistage.

#### **2.3.5.6. La glycosurie**

La réalisation systématique d'une glycosurie à chaque visite prénatale date d'une époque où cet examen était le principal moyen diagnostique disponible et était indispensable au suivi de la prise en charge du DG.

Les corrélations entre glycémie plasmatique et glycosurie sont médiocres en raison du seuil rénal de passage urinaire du glucose qui est abaissé pendant la grossesse. Ainsi, il existerait une excrétion significative de glucose de 50 % pour les femmes enceintes. De plus, d'importantes variations interindividuelles, et pour une même femme, à deux moments différents entraînent une très mauvaise reproductibilité et de nombreux faux-positifs (21). Le travail de Mallet a montré qu'il existait aussi des erreurs par défaut, avec des femmes diabétiques n'ayant pas présenté de glycosurie lors du dépistage urinaire (15).

Certains auteurs se sont posé la question d'une corrélation entre la présence d'une glycosurie au cours des deux premiers trimestres de la grossesse et le diagnostic de DG réalisé entre la 24<sup>e</sup> et la 28<sup>e</sup> semaine de grossesse, à savoir si une glycosurie précoce serait un facteur prédictif de DG (1).

L'étude prospective de Gribble *et al.*, chez 2 745 femmes nord-américaines montrait que l'incidence du DG (défini après HGPO 100 g, critères NDDG, réalisée entre la 24<sup>e</sup> et la 28<sup>e</sup> semaine de grossesse) était de 12,8 % chez les femmes avec au moins une glycosurie positive pendant les deux premiers trimestres (1,7 % des femmes) et de 2,9 % avec une glycosurie toujours négative. La différence était significative. Une glycosurie positive au cours des deux premiers trimestres était un facteur prédictif du DG avec une VPP de 12,8 % et une VPN de 97,1%, une spécificité de 98,5 %, mais une sensibilité de 7,1 %, sensibilité beaucoup trop faible pour en faire un test de dépistage (12) (1). La présence d'une glycosurie chez les femmes enceintes de DG était associée à une mise sous insuline plus fréquente, chez 67 % d'entre elles, contre 19 % chez les femmes avec DG mais sans glycosurie. Dans une autre étude prospective chez 1 853 femmes avec une prévalence de DG de 1,45 %, la présence d'une glycosurie était associée à une VPP de DG (diagnostiqué sur HGPO 100 g, critères NDDG, réalisée à la 32<sup>e</sup> semaine de grossesse) de 50 %. On peut se demander, compte tenu de ces résultats, s'il est indiqué de réaliser un dépistage plus précoce de DG chez les femmes avec une glycosurie positive (1).

Certains auteurs ont évalué la glycosurie comme facteur prédictif de morbidité périnatale, en particulier les glycosuries du troisième trimestre, c'est-à-dire après la date théorique du dépistage de DG, chez les femmes indemnes de DG. Il existerait une augmentation significative du risque de complications materno-fœtales chez les femmes ayant une seule valeur anormale après charge orale de 100 g de glucose et donc non étiquetée « DG ». L'étude de Gribble chez 2 956 femmes indemnes de DG (diagnostiqué après HGPO 100 g, critères NDDG, réalisée entre le 24<sup>e</sup> et la 28<sup>e</sup> semaine de grossesse) montrait que chez les femmes avec une glycosurie positive au 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse (8,6 % des femmes), seul le ratio moyen poids de naissance/50<sup>e</sup> percentile du poids de naissance pour l'âge gestationnel des enfants était supérieur à) celui observé chez les enfants de femmes avec glycosurie négative. Il n'y avait pas de différence pour les autres complications majeures associées à la morbidité périnatale. C'est pourquoi l'auteur a proposé que la glycosurie ne soit plus réalisée au cours du 3<sup>ème</sup> trimestre (1).

En définitive, tous les auteurs s'accordent pour conclure que la recherche d'une glycosurie pendant la grossesse est un mauvais test de dépistage du DG.

#### **2.3.5.7. Les glycémies postprandiales**

Cette procédure a été proposée pour simplifier le dépistage. L'argument est que le test de surcharge est pénible pour des patientes à jeun le matin. Cependant, aucune étude n'a fait la preuve d'une bonne reproductibilité de cette méthode. Coustan *et al* sont les seuls à avoir tenté d'évaluer la valeur diagnostique d'une telle procédure. Ils retrouvent une sensibilité à 75 % pour une spécificité à 94 % ; mais leur étude porte sur très peu de cas (n = 70) avec une prévalence anormalement élevée de DG (28,5 %), ce qui rend les résultats de cette étude peu extrapolables (21). Cette méthode n'est pas recommandée comme test de dépistage du DG.

### 2.3.6. Discussion

Les recommandations sur les tests de dépistage et de diagnostic du DG sont assez hétérogènes, que ce soit sur le plan international ou en France, notamment sur les valeurs-seuils diagnostiques qui définissent le DG.

On trouve d'un côté les stratégies en 1 temps basées sur la réalisation d'une HGPO 75 g permettant le dépistage et le diagnostic en même temps, et de l'autre les stratégies en 2 temps basées sur la réalisation d'un test de dépistage (test de O'Sullivan, charge de 50 g) suivi d'un test de diagnostic (HGPO 100 g ou 75 g) confirmant ou non le diagnostic de DG chez les femmes dépistées positivement. La stratégie diagnostique en un temps serait mieux tolérée par les femmes (moins de nausées, vomissements, malaise) et pourrait limiter le nombre de femmes qui dépistées positivement ne réaliseraient pas le second test diagnostique.

Il n'existe pas de méthode diagnostique de référence *gold standard* pour le DG. La méthode de référence traditionnellement retenue, l'HGPO 100 g, s'est imposée historiquement sans que ne soit établi *a priori* une association entre un test anormal et la survenue de complications périnatales.

Les critères de Carpenter et Coustan pour le diagnostic de DG sont inférieurs aux critères du NDDG, ce qui conduit à des chiffres de prévalence plus élevés. Aucune donnée ne permet de déterminer la supériorité de ces critères pour prédire les complications périnatales, le risque de complications étant proportionnel à la glycémie.

Les valeurs seuils après charge en glucose de 75 g ont été définies de manière arbitraire pendant la grossesse, notamment sans lien préalablement démontrée avec la morbidité périnatale.

La reproductibilité des tests a été peu étudiée mais semble modérée. Elle pourrait varier avec le terme de la grossesse. L'heure du dernier repas pourrait influencer la glycémie même après charge en glucose.

Les données sur les méthodes dites alternatives ne permettent pas d'en recommander leur utilisation comme test de dépistage et de diagnostic (1).

## **2.4. Les différentes stratégies de dépistage**

Cf. Annexe 2

### **2.4.1. Dépistage systématique ou ciblé ?**

Idéalement, la stratégie de dépistage retenue devrait permettre d'identifier les femmes à risque élevé de complications materno-foetales, les plus à même de bénéficier d'une prise en charge thérapeutique, et de préserver les autres femmes du poids d'une intervention excessive, possiblement génératrice d'anxiété et de césarienne. Cela permettrait, de manière pragmatique et efficace, de concentrer les moyens et non de les disperser.

Le dépistage systématique concerne l'ensemble de la population cible, c'est-à-dire les femmes enceintes. Le dépistage ciblé ne s'adresse qu'aux femmes enceintes présentant des facteurs de risque de DG.

Le dépistage systématique est théoriquement plus simple à mettre en place. Il s'accompagne obligatoirement d'une augmentation de la prévalence du DG à prendre en compte dans les estimations de santé nécessaires à la prise en charge des patientes, ce d'autant que les derniers critères diagnostiques proposés par l'IADPSG (l'International Association of Diabetes Pregnancy Study Group) et retenus par une partie des sociétés savantes présentent des valeurs-seuils plus basses que celles utilisées jusqu'à maintenant. On doit également prendre en compte avec le dépistage systématique le nombre de tests inutilement réalisés et le rapport coût-efficacité du dépistage des femmes à faible risque dont le bénéfice sur les complications périnatales demeure controversé.

Un dépistage ciblé trop complexe, basé sur une liste exhaustive de facteurs de risque, pourrait être abandonné par les praticiens, sachant que la plupart des facteurs de risque sont des données recueillies systématiquement lors de la première consultation prénatale (10).

Dans les populations à faible risque, le dépistage ciblé permet d'éviter la réalisation d'un test chez un nombre important de patientes. A l'inverse, dans les populations à haut risque et en particulier en connaissant la prévalence de l'obésité dans certaines régions, il pourrait n'épargner qu'une faible proportion de femmes (10). Dans certaines populations en fonction des facteurs de risque et des seuils retenus, seulement 10 % des femmes n'auraient aucun facteur de risque. D'autre part, le dépistage ciblé pourrait conduire à méconnaître un nombre significatif de DG dont le pronostic reste cependant à évaluer. La proportion de femmes de femmes ayant un DG, mais non identifiées par un dépistage ciblé sur les facteurs de risque pourrait atteindre 50 % (21).

## **2.4.2. Les recommandations avant 2010**

### **2.4.2.1. L'OMS**

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) recommandait un dépistage systématique du DG, par un test de charge en glucose à 75 g (OMS) chez toutes les femmes entre la 24<sup>e</sup> et la 28<sup>e</sup> semaine de grossesse, à l'exception des femmes à risque élevé chez lesquelles les méthodes diagnostiques devaient être appliquées le plus tôt possible, lors de la première consultation prénatale.

Etaient considérées comme à « risque élevé » selon l'OMS :

- les femmes âgées (sans précision)
  
- les femmes avec antécédents d'intolérance glucidique ou d'enfants macrosomes (critères non précisés)
  
- les femmes appartenant à des groupes ethniques à risque (sans précision)
  
- les femmes avec glycémie anormale (sans précision).

Chez ces femmes à risque élevé, si le diagnostic précoce de DG était négatif, l'examen devait être renouvelé entre la 24<sup>e</sup> et 28<sup>e</sup> semaine de grossesse (1).

#### 2.4.2.2. L'Alfediam et la CNGOF avant 2010

En France, en 2005, la HAS ne recommandait aucun test de dépistage et de diagnostic (1). Encore récemment (avant 2010) la CNGOF et l'Alfediam (l'Association de langue française pour l'étude du diabète et des maladies métaboliques) devenu depuis la SFD (Société Francophone du Diabète) recommandaient aussi un dépistage systématique chez toutes les femmes entre la 24<sup>e</sup> et la 28<sup>e</sup> semaine de grossesse, par un test de charge en glucose de 50 g (test de O'Sullivan) à l'exception là-aussi des femmes à risque élevé nécessitant un test diagnostique le plus rapidement possible. L'Alfediam estimait que le dépistage devait être systématique car 30 à 50 % des femmes atteintes de DG ne présentent pas de facteurs de risque de DG (1).

Les femmes considérées comme à « risque élevé » à l'époque du dépistage systématique étaient : -selon la CNGOF (1):

- les femmes avec des antécédents personnels de diabète gestationnel ou des antécédents familiaux de diabète

- les femmes obèses (critères non précisés)

- les femmes âgées de plus de 35 ans

- les femmes avec des antécédents obstétricaux de pré-éclampsie, de mort *in utero*, de macrosomie (critères non précisés) ou de malformation (sans précision)

-selon l'Alfediam (1) :

- les femmes obèses (IMC  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>)

- les femmes avec des antécédents de DG ou des antécédents familiaux de diabète

- des antécédents obstétricaux de mort *in utero* ou de macrosomie.



Une glycémie  $\geq 2\text{g/l}$  ( $11\text{ mmol/l}$ ) lors du test de O'Sullivan posait le diagnostic de DG (1) sans nécessiter une HGPO (25). En cas de facteurs de risque, le dépistage par le test de O'Sullivan et le test diagnostique HGPO 100 g, devaient être réalisés plus tôt dans la grossesse, au premier trimestre dès la première consultation prénatale (25). Chez ces femmes à risque élevé, si le diagnostic précoce de DG était négatif, l'examen devait être renouvelé au terme de 24 à 28 SA (1), voire à 32 SA (25).

En cas de positivité du test de dépistage (test de O'Sullivan), une HGPO 100 g devait être réalisée avec mesure de la glycémie à jeun, à 1 heure, à 2 heures et à 3 heures. 2 valeurs anormales sur 4 permettaient de poser le diagnostic de DG :  $0,95\text{ g/l}$  ( $5,3\text{ mmol/l}$ ) à jeun,  $1,80\text{ g/l}$  ( $10,0\text{ mmol/l}$ ) à 1 heure,  $1,55\text{ g/l}$  ( $8,6\text{ mmol/l}$ ) à 2 heures,  $1,40\text{ g/l}$  ( $7,8\text{ mmol/l}$ ) à 3 heures (critères de Carpenter et Coustan). Une glycémie à jeun  $\geq 1,40\text{ g/l}$  affirmait le diagnostic de DG. La constatation d'une seule valeur anormale pouvait être considérée comme une anomalie de la tolérance au glucose justifiant de refaire le test diagnostique et/ou une surveillance accrue de ces femmes (25).

#### **2.4.2.3. L'ADIPS, le PNCG, le SIGN**

L'*Australian Diabetes in Pregnancy Society* (ADIPS) recommandait un dépistage systématique chez les femmes entre la 26<sup>e</sup> et la 28<sup>e</sup> semaine de grossesse par un test de charge en glucose à 50g ou 75 g mais la possibilité d'un dépistage ciblé chez les femmes à risque restait ouverte (1).

Les recommandations écossaises et anglaises préconisaient un dépistage systématique par la réalisation d'une glycémie à jeun ou post-prandiale lors de la première consultation prénatale et à la 28<sup>e</sup> semaine de gestation, et la réalisation de la glycosurie à chaque visite. La présence d'une glycosurie devait conduire à la réalisation d'une mesure de la glycémie plasmatique. Seules les femmes présentant une glycémie anormale lors de la première visite ou lors du suivi de grossesse (glycémie à jeun ou post-prandiale  $\geq 1$  g/l ou glycémie post-prandiale  $\geq 1,26$  g/l) devaient bénéficier d'un test diagnostique (1).

#### **2.4.2.4. L'US Preventive Task Force et la HAS**

L'*US Preventive Task Force* en 2003 concluait que la qualité de la littérature existante était insuffisante pour proposer des recommandations pour ou contre le dépistage systématique ou ciblé du DG (1).

La HAS, dans son « rapport de synthèse sur le dépistage et le diagnostic du diabète gestationnel » en 2005, concluait que « les données de la littérature scientifique ne permettent pas de conclure sur les meilleures stratégies de dépistage et de diagnostic du diabète gestationnel, ni sur leurs modalités de réalisation. L'ampleur des controverses et des incertitudes conduit à ne pas faire de recommandations dans l'attente d'études complémentaires » (1).

#### **2.4.2.5. L'ADA, la CMA, l'ACOG et la 4e conférence internationale sur le DG**

L'*American Diabetes Association* (ADA), la 4<sup>e</sup> conférence internationale sur le DG, la *Canadian Medical Association* (CMA) et l'*American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) ne recommandaient pas de dépistage systématique au terme de 24 à 28 semaines de grossesse. Le dépistage n'était pas recommandé chez les femmes à « faible risque » c'est-à-dire les femmes :

- âgées de moins de 25 ans
- de poids normal avant la grossesse (IMC < 25 kg/m<sup>2</sup> pour l'ACOG)
- appartenant à un groupe ethnique à « faible risque » (femmes caucasiennes pour le CMA) ou n'appartenant pas à un groupe ethnique à « risque élevé » (femmes hispaniques, africaines, indiennes d'Amérique, natives du Sud-Est asiatique, originaires des îles du Pacifique, aborigènes d'Australie pour l'ACOG et les recommandations issues de la 4<sup>e</sup> conférence internationale)
- sans antécédent personnel d'intolérance au glucose (ou de diabète pour le CMA)
- sans antécédents familiaux de diabète
- sans antécédent obstétrical notable (non précisé sauf la macrosomie exclusivement pour la CMA)

L'ACOG préconisait par ailleurs de définir les groupes à faible risque ou à risque élevé au sein de chaque population selon la fréquence du diabète de type 2, car la prévalence du DG dans une population serait directement proportionnelle à la prévalence du DT2.

L'ADA et les recommandations issues de la 4<sup>e</sup> conférence internationale sur le DG préconisaient également un dépistage le plus précoce possible, par un test de charge en glucose à 50 ou 75 g chez les femmes à « risque élevé », c'est-à-dire les femmes obèses, ayant des antécédents de DG, des antécédents familiaux de diabète ou une glycosurie. En cas de dépistage négatif chez ces femmes, l'examen devait être renouvelé entre la 24<sup>e</sup> et la 28<sup>e</sup> semaine de grossesse.

Les recommandations de l'ADA étaient issues du comité expert sur le diagnostic et la classification du diabète qui depuis 1997 conseillait ce dépistage orienté. Elles concordait avec celles de la 4<sup>e</sup> conférence internationale sur le DG, alors que les trois conférences précédentes (1980, 1985, 1991) recommandaient un dépistage universel. Les raisons de ce changement de dépistage n'étaient pas explicites : « le rapport coût/efficacité n'est peut-être pas satisfaisant chez les femmes à faible risque ».

La CMA, en 1998, recommandait le dépistage par le test de O'Sullivan (50 g). Si après une heure, la glycémie était  $\geq 1,40$  g/l (7,8 mmol/l), une HGPO 100 g ou 75 g était recommandée. Si la glycémie d'une heure était  $> 1,85$  g/l (10,3 mmol/l), le diagnostic de DG était posé sans d'autres tests (1).

#### 2.4.2.6. La SOGC

La Société des obstétriciens et gynécologues du Canada, en 2002, recommandait un dépistage ciblé des femmes, entre la 24<sup>e</sup> et la 28<sup>e</sup> semaine de grossesse, par le test de O'Sullivan, en utilisant un seuil de 1,40 g/l (7,8 mmol/l). Le dépistage n'était pas recommandé chez les femmes à « faible risque » :

-âge maternel < 25 ans

-type caucasien ou appartenant à une ethnie chez qui le diabète a une faible prévalence

-IMC  $\leq$  27, pendant la grossesse

-sans antécédent de DG ou d'intolérance au glucose

-sans antécédents familiaux de diabète chez un parent du premier degré

-sans antécédents d'issues de grossesse défavorables liées au DG.

Le diagnostic de DG était posé d'emblée en cas de glycémie à 1 heure  $\geq$  1,85 g/l (10,3 mmol/l). Le test de diagnostic pouvait être l'HGPO 100 g (recommandations ACOG) ou l'HGPO 75 g (critères ADA). Les femmes considérées comme à « risque élevé » devaient subir un test de diagnostic le plus tôt possible pendant la grossesse, et le test devait être répété entre les 24<sup>e</sup> et 28<sup>e</sup> semaines, si le premier test était négatif (7).

### **2.4.3. Les recommandations après 2010**

Avant 2010, les stratégies de dépistage et de diagnostic du DG étaient controversées car ils variaient d'un pays à l'autre. Ainsi il n'existait pas de consensus international, la principale cause étant l'absence de données fiables permettant de définir des seuils glycémiques au-delà desquels une prise en charge thérapeutique s'avérait nécessaire. Les anciens critères diagnostiques avaient été initialement choisis pour repérer les femmes à risque de développer un diabète ultérieur et non pour mesurer un risque de complications périnatales, et remontaient à près de 50 ans. En 2008, l'étude Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) a montré l'existence d'une relation continue et linéaire entre les glycémies maternelles et plusieurs complications materno-fœtales périnatales associées au DG (macrosomie, risque d'hypoglycémie néonatale, de césarienne etc.) sans réelle valeur seuil (20).

#### **2.4.3.1. L'IADPSG**

En mars 2010, l'International Association of Diabetes Pregnancy Study Group (IADPSG), composé de 225 médecins originaires de 40 pays différents, a proposé un consensus international à partir des résultats de l'étude HAPO, pour définir les nouvelles recommandations concernant le dépistage et les critères diagnostiques du DG. La difficulté était de définir des valeurs seuils glycémiques au-delà desquelles le diagnostic du DG pouvait être retenu. Le diabète gestationnel est associé à une augmentation de la morbidité materno-fœtale et à des complications à long terme chez les mères mais aussi chez leurs enfants.

Aucun consensus quant au diagnostic du DG n'avait été proposé jusqu'alors rendant le diagnostic, la prise en charge et les études compliquées.

Les critères retenus par l'IADPSG, suite à l'étude HAPO, pour déterminer les seuils diagnostiques de DG étaient un poids de naissance supérieur au 90<sup>ème</sup> percentile pour l'âge gestationnel, un taux de peptide-C au cordon supérieur au 90<sup>ème</sup> percentile ainsi qu'un pourcentage de masse grasse du nouveau-né supérieur au 90<sup>ème</sup> percentile. La valeur prédéfinie sur l'odds ratio (OR) devait correspondre à un seuil relatif de sur-risque de 75 % (OR = 1,71) par rapport à la référence, et c'est à partir de ces données qu'ont été déterminées les valeurs seuils permettant le diagnostic (4).

**L'IADPSG a donc proposé, en considérant les valeurs glycémiques associées à un sur-risque de 75 % de macrosomie, d'hyperinsulinisme et d'adiposité fœtaux dans l'étude HAPO, comme critères diagnostiques entre 24 et 28 SA les critères suivants (9):**

Tableau 7 : Seuils glycémiques proposés par l'IADPSG

<b>Seuil glycémique avant et après charge orale de 75 g de glucose</b>		
<b>Glycémie à jeun</b>	<b>≥ 0,92 g/l</b>	<b>5,1 mmol/l</b>
<b>et/ou glycémie à 1 heure</b>	<b>≥ 1,80 g/l</b>	<b>10,0 mmol/l</b>
<b>et/ou glycémie à 2 heures</b>	<b>≥ 1,53 g/l</b>	<b>8,5 mmol/l</b>

Une valeur anormale sur les 3 mesures suffit pour poser le diagnostic de DG. Après analyse des travaux de l'étude HAPO, il apparaît clairement qu'avec ces nouveaux critères, on constatera une augmentation de la prévalence du DG, qui devrait se situer autour de 17,8 % puisque, dans la cohorte HAPO, la glycémie à jeun identifie 8,3 % de la cohorte avec un DG, la glycémie à 1 heure 5,7 % de DG en plus (soit 14 % de participantes avec DG en proportion cumulée dans la cohorte HAPO) et la mesure de la glycémie à 2 heures identifie 2,1 % de femmes ayant un DG (soit 16,1 % de participantes avec DG en proportion cumulée) (4).

De plus, l'IADPSG recommande de faire un dépistage précoce lors du premier trimestre de la grossesse, par la réalisation d'une glycémie à jeun, une HbA1c, ou une glycémie veineuse aléatoire, afin de dépister les patientes ayant un DT2 préexistant. Les patientes ayant une glycémie à jeun  $\geq 1,26$  g/l (7 mmol/l) ou une HbA1c  $\geq 6,5$  % ou une glycémie à n'importe quel moment de la journée  $> 2$ g/l (11,1 mmol/l) (à confirmer par un second test) sont considérées comme ayant un diabète préexistant (critères diagnostiques identiques à ceux utilisés lors du dépistage du diabète chez l'adulte) (24). En effet, avant de s'intéresser à la problématique du DG, l'IADPSG s'est inquiété du nombre croissant de femmes présentant un diabète patent méconnu avant la grossesse. Cette situation est plus préoccupante car elle augmente le risque de malformations congénitales pour l'enfant, mais la grossesse risque aussi d'aggraver des complications microangiopathiques préexistantes chez la mère (26).

Si les patientes ont une glycémie à jeun  $\geq 0,92$  g/l et  $< 1,26$  g/l, elles présentent un DG et doivent avoir une prise en charge spécifique. Ainsi, seules les patientes ayant une glycémie à jeun  $< 0,92$  g/l au premier trimestre réaliseront le test de charge à 75 g de glucose entre 24 et 28 SA (26).

Enfin, l'IADPSG ne se prononce pas sur le caractère ciblé ou systématique de ce dépistage précoce. Il laisse le choix d'adapter le mode de dépistage en fonction de la prévalence du diabète dans la population choisie (26).



### 2.4.3.2. Le CNGOF et la SFD

#### Dépistage ciblé

Le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) et la Société francophone du diabète (SFD) anciennement « Association de langue française pour l'étude du diabète et des maladies métaboliques » (Alfediam) ont publié de nouvelles recommandations pour la pratique clinique du DG en 2010. Il y a plusieurs arguments en faveur du dépistage du DG : l'augmentation de la morbidité maternelle et néonatale associée à l'hyperglycémie maternelle (grade B), l'existence d'un test de dépistage valide et fiable (grade B), l'efficacité démontrée de la prise en charge thérapeutique sur l'incidence des complications (grade A) et le caractère acceptable des effets adverses du dépistage et de la prise en charge (grade B).

Idéalement, la stratégie de dépistage retenue doit permettre d'identifier les femmes à haut risque d'évènements pathologiques, les plus à même de bénéficier d'une prise en charge intensive et de préserver les autres d'une intervention excessive.

**C'est pourquoi le CNGOF et la SFD recommandent le dépistage ciblé du DG en présence d'au moins un des critères suivants :**

- âge maternel  $\geq$  35 ans**
- IMC  $\geq$  25 kg/m<sup>2</sup>**
- antécédents de diabète chez les apparentés au premier degré**
- antécédents personnels de DG ou d'enfant macrosome (grade A).**

En l'absence de ces facteurs de risque, le bénéfice et le rapport coût-efficacité du dépistage restent à évaluer. Il n'y a donc pas d'arguments suffisants pour recommander un dépistage systématique (accord professionnel). Dans tous les cas, la décision de dépister ou de ne pas dépister le DG doit faire l'objet d'une évaluation et d'une information individuelles (9) (4).

Ceci peut être nuancé par le fait que, dans certaines régions, certaines populations ont des facteurs de risque très importants, comme le surpoids ou l'obésité, ce qui explique que le dépistage concerne un nombre important de femmes. La prévalence estimée dépend de la population suivie : aux alentours de 15 à 20 % des femmes à dépister pour une prévalence de diabète de 10 à 15 % (4).

#### Méthodes de dépistage et de diagnostic

Au premier trimestre, en présence de facteurs de risque, le CNGOF recommande de réaliser une glycémie à jeun (grade B). En l'absence d'études, le CNGOF ne recommande pas de réaliser une HGPO en début de grossesse (accord professionnel). Le CNGOF ne recommande pas actuellement la mesure de l'HbA1c comme méthode de dépistage et de diagnostic. En cas de DT2 découvert en début de grossesse, cette méthode pourrait être utile pour préciser l'équilibre glycémique périconceptionnel (accord professionnel).

Entre 24 et 28 SA, il existe deux méthodes diagnostiques possibles : la méthode en deux temps (dépistage par dosage de la glycémie 1 heure après ingestion de 50 g de glucose, puis diagnostic après une HGPO avec 100 g de glucose) et la méthode en un temps (HGPO avec 75 g de glucose). Chacune des méthodes a une bonne reproductibilité, sans nécessiter de régime diététique préalable. L'étude HAPO apporte des informations sur les relations entre morbidité materno-fœtale et niveaux glycémiques de l'HGPO avec 75 g de glucose (grade B). La méthode a l'avantage d'une meilleure tolérance, d'une réduction du délai de la prise en charge et d'une meilleure observance.

**Entre 24 et 28 SA, l'HGPO avec 75 g de glucose avec mesure des glycémies à 0, 1 et 2 heures est recommandé pour le diagnostic du DG (accord professionnel).**

Pour le CNGOF, aucune autre méthode (HbA1c, fructosamine, glycosurie, glycémie au hasard, et/ou postprandiale) ne peut être actuellement recommandée (9).

### Critères diagnostiques du DG et seuils d'hyperglycémie pathologique

La glycémie à jeun diminue au cours de la grossesse (grade B). En début de grossesse, il est admis de porter le diagnostic de DT2 sur une glycémie à jeun  $\geq 1,26$  g/l (7mmol/l) (accord professionnel, CNGOF).

L'IADPSG, inspiré de l'étude HAPO, propose comme seuil pour le diagnostic de DG la valeur de 0,92 g/l (5,1 mmol/l) de glycémie à jeun. Cette valeur-seuil a été retenu par le CNGOF et la SFD. La CNGOF note cependant que la pertinence de ce seuil n'a pas été évaluée au premier trimestre de la grossesse (accord professionnel) (9).

### Date et méthode du dépistage du DG

Le CNGOF estime à 30 % le taux de DT2 méconnus et à environ 15 % la population de DG qui sont des DT2 méconnus. De plus il y a une augmentation de la prévalence du DT2 chez les femmes en âge de procréer. **Ces arguments justifient la recherche d'un DT2 méconnu en présence de facteurs de risque précédemment définis lors de la première consultation prénatale (grade B). Ce dépistage sera réalisé par une glycémie à jeun. La valeur seuil retenue par l'IADPSG et admise par le CNGOF et la SFD est la valeur de 0,92 g/l pour le diagnostic du DG (9) (4).**

Idéalement, en présence de facteurs de risque de DT2, ce dépistage doit être fait en préconceptionnel (accord professionnel) (9).

**Chez les patientes non diagnostiquées préalablement** (absence de glycémie à jeun lors de la première consultation prénatale ou si cette glycémie à jeun était inférieure à 0,92 g/l), **le dépistage du DG par une HGPO 75 g de glucose avec mesure de la glycémie à jeun, à 1 heure et à deux heures, est recommandé entre la 24<sup>e</sup> et la 28<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée, date à laquelle la tolérance au glucose au cours de la grossesse se détériore (grade B) (9) (4).**

**Le CNGOF ainsi que la SFD recommandent d'appliquer les critères de l'IADPSG (accord professionnel).**

Tableau 7: Seuils glycémiques proposés par l'IADPSG

<b>Seuil glycémique avant et après charge orale de 75 g de glucose</b>		
<b>Glycémie à jeun</b>	<b>≥ 0,92 g/l</b>	<b>5,1 mmol/l</b>
<b>et/ou glycémie à 1 heure</b>	<b>≥ 1,80 g/l</b>	<b>10,0 mmol/l</b>
<b>et/ou glycémie à 2 heures</b>	<b>≥ 1,53 g/l</b>	<b>8,5 mmol/l</b>

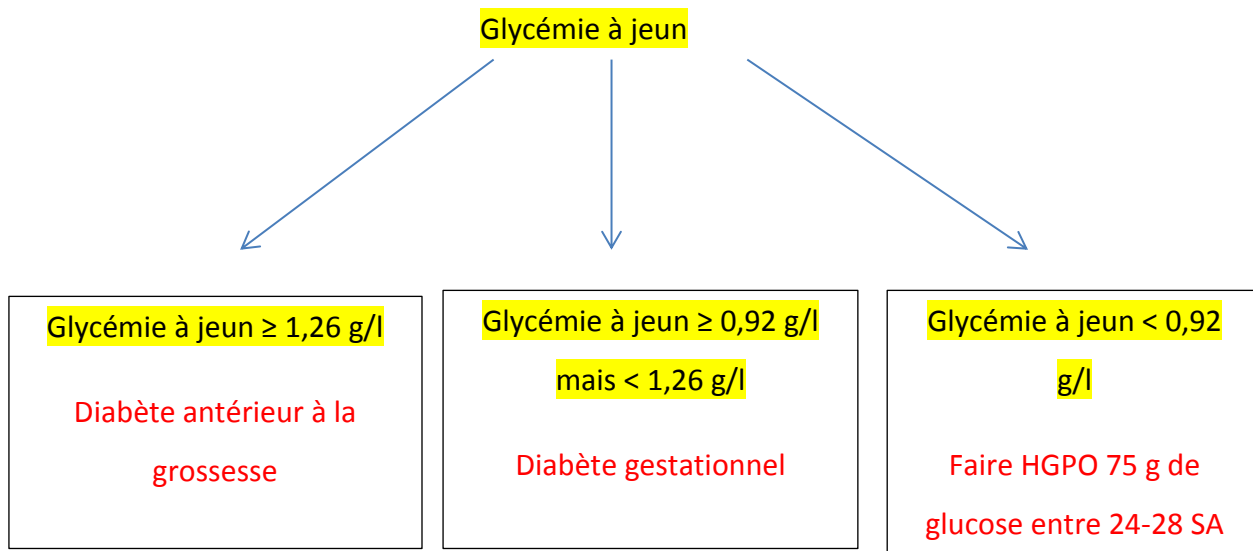
**Une valeur anormale sur les 3 mesures suffit pour poser le diagnostic de DG.**

En cas de normalité du dépistage entre 24 et 28 SA, il n'y a pas d'arguments pour répéter ultérieurement le dépistage à titre systématique.

Chez les femmes ayant des facteurs de risque qui n'ont pas eu de dépistage du DG, celui-ci peut être fait au troisième trimestre (avant la 32<sup>ème</sup> semaine), au minimum par une glycémie à jeun.

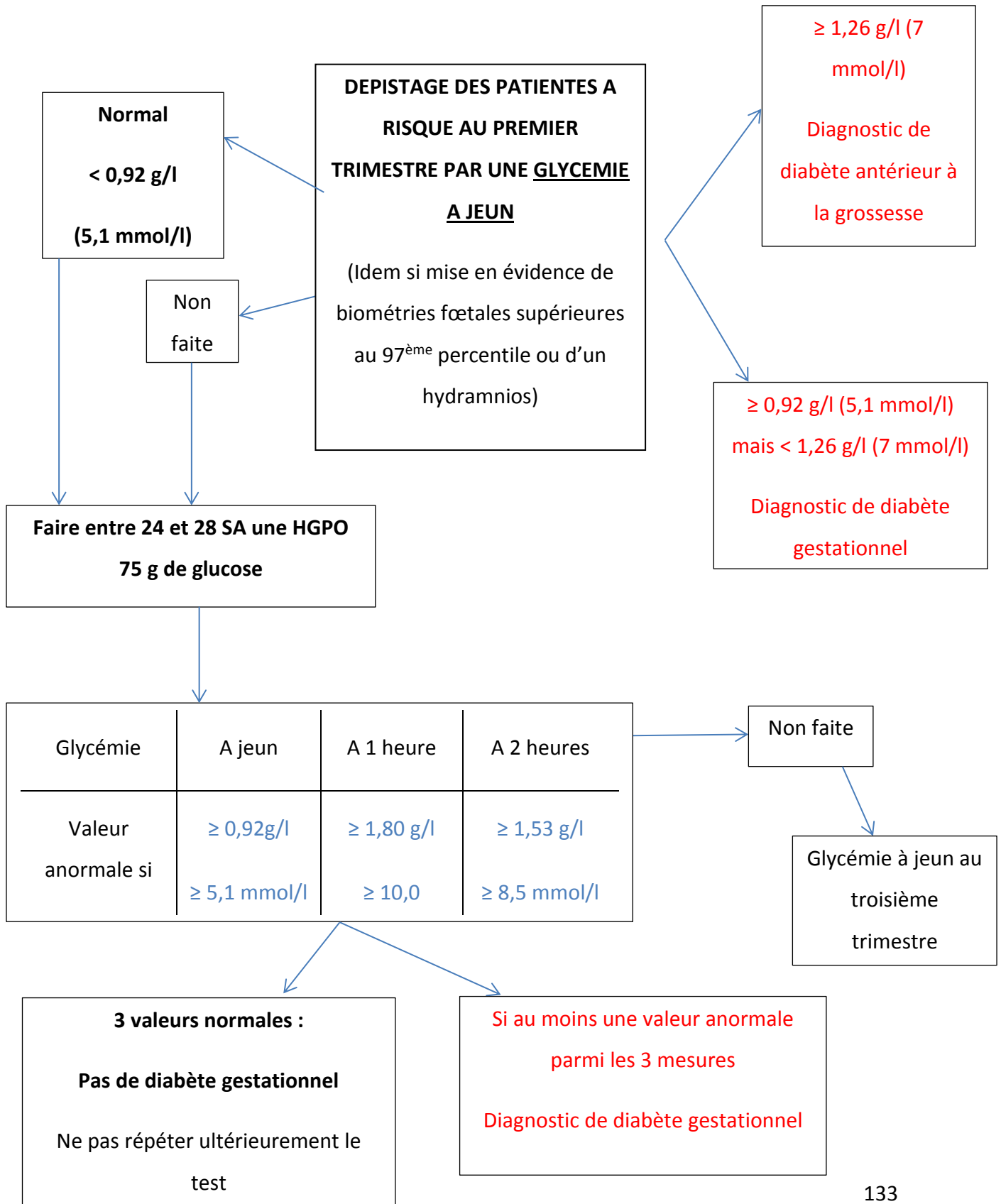
La mise en évidence de biométries fœtales supérieures au 97<sup>ème</sup> percentile ou d'un hydramnios chez une femme sans facteurs de risque doit faire rechercher un DG (accord professionnel) (9).

Figure 3 : Modalités de dépistage du DG à proposer dès la première consultation prénatale en cas de facteurs de risque retenus par le CNGOF et la SFD en France :



**Figure 4**

**Diagramme de synthèse du dépistage et du diagnostic du diabète gestationnel pour le  
CNGOF**



### 2.4.3.3. La SSGO

La Société Suisse de Gynécologie et Obstétrique (SSGO) a élaboré de nouvelles recommandations pour la Suisse en 2011. Elle a repris les recommandations de dépistage de DG et les critères diagnostiques de l'IADPSG (l'International Association of Diabetes Pregnancy Study Group) basés sur les résultats de l'étude HAPO.

La méthode standard pour la SSGO est de faire un dépistage systématique chez toutes les femmes enceintes entre la 24<sup>e</sup> et la 28<sup>e</sup> semaine de grossesse par un test d'HGPO, avec dosage de la glycémie à jeun et à 1 heure et 2 heures après la prise orale de 75 g de glucose. Les seuils de diagnostic sont une glycémie à jeun  $> 0,92$  g/l (5,1 mmol/l), une glycémie postprandiale à 1 heure  $> 1,80$  g/l (10,0 mmol/l), une glycémie postprandiale à 2 heures  $> 1,53$  g/l (8,5 mmol/l). Une seule valeur pathologique suffit pour poser le diagnostic de DG. Le dosage du glucose doit se faire dans le plasma veineux et il faut utiliser un tube spécial enduit d'un inhibiteur de la glucose-oxydase.

La SSGO propose également d'utiliser une méthode en deux temps : d'abord une glycémie à jeun, si le résultat est  $\geq 0,92$  g/l (5,1 mmol/l) le diagnostic est posé d'emblée sans qu'il soit nécessaire de faire une HGPO ; si le résultat est  $< 0,80$  g/l (4,4 mmol/l), le diagnostic de DG est peu probable et permet de renoncer au test d'HGPO. Si le résultat de la glycémie à jeun est compris entre 0,80 g/l (4,4mmol/l) et 0,90 g/l (5,0 mmol/l), le test d'HGPO avec 75 g de glucose sera effectué un autre jour. La SSGO propose également une limitation aux résultats à jeun et à 1 heure, mais sa sensibilité est diminuée de 87 % par rapport au test complet et présente peu d'avantages.

Il est nécessaire de faire une glycémie à jeun dès que possible au troisième trimestre si le dépistage n'a pas été effectué entre la 24<sup>e</sup> et la 28<sup>e</sup> semaine de grossesse. En cas de suspicion de macrosomie, d'hydramnios, ou de traitement prolongé par progestérone ou corticostéroïdes, il est possible d'envisager un second dépistage (glycémie à jeun ou HGPO).

Si une femme présente un plusieurs facteurs de risque de DT2 (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, origine non-caucasienne et/ou migrante, antécédents familiaux de DT2, antécédents personnels de DG, syndrome des ovaires polykystiques), le dépistage de diabète se fait lors de la première consultation prénatale par dosage de la glycémie à jeun  $\geq 1,26$ g/l (7,0 mmol/l) et/ou par dosage des glycémies postprandiales à 2-3 heures  $\geq 2$ g/l (11,1 mmol/l), à deux reprises (23).

#### **2.4.3.4. Le GGOLFB**

Le Groupement des Gynécologues Obstétriciens de Langue Française de Belgique a retenu les recommandations de l'IADPSG en 2012. Le GGOLFB estime que chez toutes les femmes à risque de diabète le dépistage initial devrait être effectué en préconceptionnel plutôt que lors de la première visite prénatale. Les facteurs de risque de DG pour le GGOLFB sont les mêmes que pour la CNGOF, avec en plus, une ethnicité à forte prévalence de DT2. Si la glycémie à jeun est  $\geq 1,26$  g/l, c'est un diabète patent. Si la glycémie à jeun est comprise entre 1,0 et 1,25 g/l, ces femmes sont considérées à haut risque de DG et doivent être adressées à une consultation de diabétologie avant la conception. En dehors de l'utilisation de l'HbA1c pour le dépistage précoce, le GGOLFB a retenu l'ensemble des recommandations de l'IADPSG pour le dépistage précoce au premier trimestre et le dépistage entre 24 et 28 SA (26).



#### 2.4.4. Discussion

Les recommandations internationales ont longtemps été très différentes. Les seuils retenus par l'ensemble des recommandations internationales, avant les recommandations de l'IADPSG, varient et sont tous dérivés de l'étude initiale de O'Sullivan et Mahan. Ces seuils ont été définis en fonction du risque de diabète à distance de la grossesse et non sur le risque de complications périnatales et sur des populations de femmes sélectionnées.

Certaines sociétés savantes ont changé de stratégie de dépistage et de critères diagnostiques au cours des dernières années et au vu de la publication d'études récentes.

8 seuils différents sont proposés pour l'HGPO 75 g et 2 pour l'HGPO 100 g.

2 valeurs seuils (1,30 g/l et 1,40 g/l) sont retenues pour le test de dépistage de O'Sullivan, avec pour certaines recommandations un diagnostic d'emblée lorsque la glycémie à 1 heure est  $\geq 2$ g/l.

Les seuils recommandés par l'OMS définissent une intolérance au glucose ou un diabète en dehors de la grossesse et ont été définis en population générale en se basant sur le risque de complications micro- et macro-vasculaires.

Suite aux résultats de l'étude HAPO, initiée en 2002, un consensus international sur les modalités de dépistage et les critères diagnostiques du diabète gestationnel a été récemment proposé par un groupe d'experts internationaux (l'IADPSG). Leurs recommandations ont été publiées en 2010 et ont été retenues depuis par le CNGOF et la SFD en France.

Plusieurs sociétés internationales de diabétologie et de gynécologie-obstétrique, de même que des organisations internationales, notamment l'OMS, l'IFD (International Diabetes Federation) et l'ADA ont depuis repris les recommandations de dépistage et de critères diagnostiques du DG de l'IADPSG (23).

Il semblerait qu'enfin il existe un consensus international sur la modalité de dépistage, les outils diagnostiques à mettre en œuvre et les seuils à utiliser, permettant la prise en charge du DG et de réduire significativement les complications périnatales, y compris pour les DG modérés.

La méthode de l'HGPO 75 g de glucose, selon les critères de l'IADPSG, a le mérite d'être plus simple sur le plan conceptuel et logistique : un seul test est proposé et les critères sont bien spécifiés et simples. Néanmoins, le débat semble encore loin d'être terminé car les critères diagnostiques mêmes de l'HGPO sont discutables dans le sens où se pose la question d'avoir choisi un risque relatif de complications  $\geq 1,75$  pour établir ces critères.

Une hausse de la prévalence du DG est attendue, du fait que les seuils glycémiques proposés par l'IADPSG sont légèrement plus bas mais surtout qu'une seule valeur anormale suffit pour poser le diagnostic. Les membres du groupe « *Diabetes in Pregnancy* », en Irlande, qui pratique un dépistage systématique par HGPO 75 g de glucose depuis 2006, a ainsi pu quantifier que, par rapport aux anciens critères, l'utilisation des nouveaux critères augmentait la prévalence du DG dans leur population de 9,4 à 12,4 %. Ils ont également montré que, chez ces 3 % de femmes supplémentaires, le nombre de complications périnatales étaient significativement augmentées, ce qui justifie une prise en charge (26). La prévalence du DG, avec ces nouveaux critères diagnostiques, va de 10 % en Israël à 25 % environ en Californie et dans l'Ohio et à Singapour. La prévalence de 24,3 % à Manchester, le centre européen de l'étude HAPO n'est pas nécessairement représentative des taux en France, en raison d'une disparité de prévalence entre les pays européens. A Bondy, la prévalence actuelle est de 16,5 % et celle rapportée par l'équipe de la Pitié-Salpêtrière était de 19,5 % en 2012. Cette augmentation de prévalence a des conséquences pratiques en termes d'organisation des équipes soignantes puisque la prévalence rapportée habituellement en France était de 6% (27).

### 3. Prise en charge

Pour le CNGOF, le traitement spécifique du DG (diététique, auto surveillance glycémique, insulinothérapie si indiquée) réduit les complications périnatales sévères, la macrosomie fœtale, et la pré-éclampsie par rapport à l'abstention thérapeutique, sans majoration des risques de césarienne (grade A) (9).

L'équipe de Anne Vambergue s'est posé la question d'un bénéfice à traiter de façon intensive le DG. Les publications récentes ont confirmé que la nécessité de traiter le DG et même les formes modérées ne paraît plus faire de doute. En effet, les risques de complications materno-fœtales semblent justifier une prise en charge spécifique associant des mesures pour obtenir une normo- glycémie ainsi qu'une surveillance obstétricale particulière. Macrosomie, dystocie des épaules et traumatismes fœtaux, troubles métaboliques, détresse respiratoire sont les complications obstétricales les plus fréquentes et la césarienne est par conséquent souvent nécessaire, sans compter les effets à long terme non négligeables, avec une incidence accrue de diabète pour la mère et un risque de surpoids ou d'obésité pour l'enfant (4).

Pourtant, les bienfaits du dépistage et du traitement font, depuis quelque temps, l'objet de controverses. Bien que les conséquences d'un DG insuffisamment traité soient évidentes, il n'y a pas de réel consensus sur les objectifs métaboliques permettant de contrôler le DG (4).

Dans une étude randomisée, menée par Langer *et al* en 1994, portant sur 1145 patientes ayant un DG, lorsque la glycémie maternelle moyenne était inférieure à 1,10 g par litre, la fréquence des complications métaboliques (hypoglycémie néonatale, hyperbilirubinémie et polyglobulie) était comparable à celle observée dans la population non diabétique (glycémies maternelles moyennes basées sur HGPO à 2 h).

Dans la même étude, lorsque la glycémie maternelle moyenne est supérieure à 1,05 g, la maturation pulmonaire était anormale chez 35 % des nouveau-nés (28).

Le poids de naissance des enfants est également dépendant de la glycémie maternelle moyenne : une étude cas-témoin réalisée chez 336 femmes ayant un DG a montré que lorsque la glycémie capillaire moyenne du 3ème trimestre (7 mesures quotidiennes à jeun et postprandiale) était inférieure à 0,87 g/l, alors seulement 2 % étaient macrosomes mais 24 % présentaient un petit poids de naissance. A l'inverse, une glycémie moyenne supérieure à 1,05 g/l était associée à une prévalence doublée des macrosomes (24 %). Cette étude définit donc les limites des moyennes glycémiques associées à une croissance normale entre 0,85 g et 1,05 g. Une étude prospective réalisée par le même groupe confirme ces données : une glycémie capillaire moyenne au-delà de 1 g/l augmente la macrosomie (28).

Néanmoins, il n'y a pas de seuil : entre la glycémie maternelle et la survenue des complications périnatales, principalement la macrosomie, la relation est continue (20) (4).

En 2005, 2 études de cohortes randomisées contrôlées ont démontré que l'absence de traitement, ou un traitement insuffisant du DG, était associé à une augmentation de morbidité périnatale.

En effet l'étude ACHOIS (Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women) publié en 2005 est la principale étude d'intervention dans le cadre du DG. Il s'agit d'une étude australienne, multicentrique, randomisée, dont le but était d'évaluer l'efficacité d'une prise en charge associant diététique, auto surveillance glycémique et/ou insulinothérapie chez des femmes ayant eu un DG. 1000 femmes (entre 24 et 34 semaines de gestation) ont été incluses : 510 ont eu un suivi classique et 490 une prise en charge intensive. 20 % des femmes du groupe intervention ont reçu de l'insuline contre 3 % dans le groupe contrôle. Le principal critère d'évaluation était un critère composite associant les décès néonataux, les événements liés à la morbidité néonatale (dystocie des épaules, fractures osseuses et paralysies nerveuses), définissant les « complications périnatales graves ».

**Une diminution significative du taux de « complications périnatales graves » a été observé dans le groupe « intervention » comparativement au groupe « observation » (1 % versus 4 %, RR ajusté 0,33 [0,14-0,75] p = 0,01) (4), associée à une baisse moyenne du poids de naissance de 145 g (p<0,001) et 2 fois moins de macrosomies. L'inclusion de la dystocie des épaules dans ce critère composite prête à discussion car la plupart des dystocies de l'épaule n'entraînent pas de complication.**

Cette étude a démontré le bénéfice de traiter de façon intensive les femmes avec un DG selon les recommandations qui étaient précisées dans ce travail puisque les complications sont 2 à 4 fois plus fréquentes chez les femmes non traitées. En effet, il est admis que les complications métaboliques fœtales sont directement liées à l'hyperinsulinisme fœtal, qui est lui-même dépendant du degré de contrôle métabolique maternel. Les résultats de cette étude apportent des éléments de réponse mais ne permettent pas de préciser le niveau d'hyperglycémie pour lequel une intervention est bénéfique ni les objectifs glycémiques à atteindre (4).

De façon plus récente, en 2009, Landon *et al* ont évalué l'intérêt de la prise en charge des formes modérées de DG sur la morbidité materno-fœtale. Il s'agit d'une étude multicentrique, randomisée, de 958 femmes vues entre 24 et 31 semaines de gestation, ayant une glycémie à jeun inférieure à 0,95 g/L mais un résultat anormal lors du test de tolérance au glucose. Les patientes étaient randomisées soit dans le groupe « traitement » (n = 458), soit dans le groupe « contrôle » (n = 473). Le groupe « contrôle » a été suivi de façon habituelle, alors que le groupe « traitement » a eu une prise en charge diététique associée à une auto surveillance glycémique et à une insulinothérapie si nécessaire (7 % des femmes dans le groupe « traitement »).

Le critère de jugement principal choisi était un critère composite regroupant la prématurité, la mortalité périnatale et les complications néonatales incluant l'hyperbilirubinémie, l'hypoglycémie, l'hyperinsulinémie et les traumatismes obstétricaux. Cette étude n'a pas pu montrer de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne le critère composite. Par contre, **on observe une diminution du poids de naissance, de la macrosomie définie par un poids de naissance de plus de 4 kg, de la graisse néonatale, de la dystocie des épaules ainsi que du taux de césarienne.** La prise en charge des formes modérées était également associée à une réduction de la pré-éclampsie et de l'HTA gravidique. Il convient de noter que la prise de poids a été moins importante dans le groupe « traitement » que dans le groupe « contrôle » ( $2,8 \pm 4,5$  kg versus  $5,0 \pm 3,3$  kg ;  $p < 0,001$ ).

Ces essais qui ont été comparés à un groupe « intervention diététique », « auto surveillance glycémique » et si besoin « insulinothérapie » à un groupe « contrôle » ne recevant qu'une prise en charge standard sont en faveur d'un traitement intensif du DG, même dans les formes modérées, tout au moins en ce qui concerne les complications materno-foetales à court terme (réduction de la macrosomie, mais aussi de la dystocie des épaules plus rare, sans augmenter le taux de césarienne)(4).

Tableau 8 : Principaux résultats des 2 études interventionnelles récentes dans le DG (26)

Complications	Etude n° 1 : ACHOIS (Crowther <i>et al.</i> , 2005)		Etude n°2 (Landon <i>et al.</i> , 2009)	
	Traitement interventionnel	Traitement conventionnel	Traitement interventionnel	Traitement conventionnel
<b>Pour la mère</b>				
Déclenchement du travail	39 %	29 %	27 %	27 %
Césarienne	31 %	32 %	27 %	34 %
<b>Pour le nouveau-né</b>				
Poids de naissance (g) ± SD	3 335 ± 551**	3 482 ± 660	3 302 ± 502**	3 408 ± 589
Poids > p 90 pour l'âge gestationnel	13 %**	22 %	7 %**	15 %
Macrosome (> 4 000 g)	10 %**	21 %	6 %**	14 %
Dystocie de l'épaule	1 %	3 %	1,5 %*	4 %
Hypoglycémie nécessitant une perfusion IV	7 %	5 %	5 %	7 %
Admission en unité néonatale	71 %*	61 %	9 %	12 %
Complications périnatales composites	1 %	4 %	32 %	37 %
Décès	0 %	1 %	0 %	0 %
Les complications périnatales composites incluent un décès, une dystocie de l'épaule, une fracture ou une paralysie du plexus brachial dans l'étude n°1, un décès, un traumatisme obstétrical, une hypoglycémie, une hyperbilirubinémie et un hyperinsulinisme dans l'étude n°2. **p < 0,01 ; *p < 0,05.				

Enfin, plus récemment en 2010, une méta-analyse publiée par Horvath *et al* a précisé que **le traitement intensif réduisait l'incidence de certaines complications, notamment la dystocie des épaules, et réduisait de manière significative le risque de pré-éclampsie et de macrosomie**. En revanche, il n'est, à ce jour, pas possible de conclure, à partir de ces essais, à un effet du traitement sur la prématurité, sur l'incidence des décès néonataux ou sur les complications à long terme. Il faut néanmoins préciser que les effets bénéfiques du traitement ont été démontrés par des essais dans lesquels le dépistage était fait en deux temps : test de O'Sullivan d'abord, suivie en cas de positivité d'une hyperglycémie provoquée par voie orale avec 75 ou 100 g de glucose (4).

Mais ces résultats sont tout de même importants dans la mesure, où, encore assez récemment, un certain doute planait quant à l'utilité réelle de traiter le DG.

### **3.1.Prise en charge diabétologique en cas de DG**

Le diagnostic du DG doit conduire à

#### **3.1.1. Une prise en charge rapide**

(idéalement sans dépasser une semaine) car l'efficacité d'un traitement précoce est meilleure.

#### **3.1.2. Une surveillance diabétologique**

##### **3.1.2.1. L'autosurveillance glycémique (ASG)**

L'ASG qui est une mesure des glycémies capillaires permet de surveiller les patientes et d'indiquer l'insulinothérapie (grade C). Lorsque les femmes sont traitées par insuline, l'ASG est indispensable pour adapter les doses d'insuline (9).



En effet, la fructosamine renseigne sur une période de 3 semaines, mais sa fiabilité n'est pas parfaite et fluctue en fonction de l'albuminémie et l'hémoglobine glyquée est fiable mais renseigne sur une période deux mois, ce qui ne permet pas une adaptation assez rapide des doses d'insuline (25).

**L'ASG est recommandé entre 4 et 6 fois par jour (au moins 4 par jour, Recommandations de l'HAS, octobre 2007) : au moins une fois à jeun et deux heures après les repas selon le traitement – diététique ou insuline – et l'équilibre obtenu (accord professionnel CNGOF).** L'ASG doit être poursuivie jusque dans le post-partum immédiat. Les appareils doivent être étalonnés selon les procédures en vigueur (9).

Une étude prospective randomisée menée chez des femmes latino-américaines a montré que l'utilisation d'un objectif postprandial plutôt que préprandial diminue les complications du DG (césarienne, macrosomie dissociée des épaules, hypoglycémie néonatale) chez les femmes traitées par insulinothérapie. Cette étude vient confirmer des travaux montrant l'association de la macrosomie aux glycémies postprandiales et moyennes, et moins nettement aux glycémies à jeun. C'est la durée de l'hyperglycémie et son importance qui entraînent la macrosomie, et il faut se donner les moyens de la détecter au mieux et de la limiter par des objectifs suffisamment bas (28).

### **3.1.2.2. Les objectifs glycémiques**

Dans l'état actuel des connaissances, l'objectif glycémique actuellement validé, notamment par le CNGOF et la HAS, est d'obtenir **une glycémie à jeun inférieure à 0,95 g/l (5,3 mmol/l)** (grade A). Il n'y a pas à ce jour d'étude interventionnelle validant le seuil de 0,92 g/l comme objectif thérapeutique. Pour le CNGOF, il n'existe pas de données suggérant de privilégier la mesure postprandiale à une heure ou à deux heures, ni les seuils à retenir : 1,30 g/l ou 1,40 g/l à une heure ou **1,20 g/l (6,7 mmol/l) à deux heures**. Ce dernier seuil est cependant actuellement celui à conseiller pour le CNGOF (grade A) (9), et celui qui a été validé par la Commission d'Évaluation des Produits et Prestations (CEPP) de la HAS en 2007 (29).

Tableau 9 : Objectifs glycémiques pour une patiente ayant un DG

Glycémie à jeun $\leq 0,95$ g/l (5,3 mmol/l)
Glycémie à 1 heure postprandiale $\leq 1,40$ g/l ou $\leq 1,30$ g/l (non retenu par le CNGOF)
Glycémie à 2 heures postprandiale $\leq 1,20$ g/l (6,7 mmol/l)

Ces objectifs glycémiques retenus sont ceux qui réduisent la macrosomie au taux observé dans la population générale (28).

### **3.1.3. Une prise en charge diététique**

Cf. Annexe 3

La prise en charge diététique est la pierre angulaire du traitement du DG. Elle permet d'assurer les besoins nutritionnels nécessaires à la grossesse et permet de maintenir l'euglycémie tout au long de la gestation. Insister sur la nécessité d'avoir une diététique permet de limiter les excursions postprandiales qui ont été associées à la macrosomie et aux traumatismes néonataux (4). Il n'y a, à ce jour, pas de véritable consensus quant à la prise en charge nutritionnelle au cours du DG. Il convient de réduire le gain de poids, d'obtenir une euglycémie et d'éviter la cétonémie (4).

L'apport calorique doit être déterminé individuellement selon l'IMC préconceptionnel, la prise de poids gestationnelle et les habitudes alimentaires. L'apport recommandé par le CNGOF est entre 25 et 35 kcal/kg/j (9). Bien qu'il n'y ait pas d'essais cliniques satisfaisants évaluant la meilleure stratégie sur le plan nutritionnel, que ce soit pour les DG avec ou sans surpoids, proposer 30 kcal/kg de poids chez une patiente de poids normal, 24 kcal/kg en cas de surpoids et 12 kcal/kg en cas d'obésité morbide semble permettre d'atteindre ces objectifs (4). La restriction calorique est indiquée en cas d'obésité mais elle ne doit pas être inférieure à 1600 kcal/j (accord professionnel) (9). Le niveau énergétique peut également être réduit lorsque la prise pondérale dépasse les 1,8 kg/mois chez la femme de poids normal, 0,9 kg chez la femme obèse (28). Dans les autres situations, les apports sont de l'ordre de 1800 à 2200 kcal/j. Pendant la grossesse, il est recommandé en général de ne pas utiliser de régime inférieur à 1880 kcal/j, soit 30 à 35 kcal/kg de poids idéal (15) (28).

Un régime plus restrictif améliore certes la tolérance glucidique, mais entraîne une cétose. Dans tous les cas, la présence d'une cétonurie fréquente doit faire élargir la ration énergétique (une hyperproduction de corps cétoniques risque d'être délétère pour le développement intellectuel de l'enfant : il existe une relation inverse entre le score intellectuel à 2 ou 4 ans et le taux sanguin de bêta hydroxy butyrate maternel aux 2ème et 3ème trimestres de la grossesse) (15). La recherche des corps cétoniques dans les urines est controversée, mais est justifiée et doit se faire de façon pluriquotidienne en cas de suspicion de cétose. Les études de Knopp ont montré qu'une restriction calorique sévère (1200 kcal/j) réduisait la macrosomie mais était associée à une concentration élevée d'acide bêta-hydroxybutyrate (28).

L'American Diabetes Association préconise une diététique avec 55 % d'hydrates de carbone dont 12,5 % au petit déjeuner, 28 % aux autres repas en plus des 3 collations. Ceci est basé sur le lien direct entre la réponse glycémique postprandiale et le contenu en hydrates de carbone (4).

Pour le CNGOF, l'apport en hydrates de carbone doit représenter 40 à 50 % de l'apport calorique total (grade C). L'apport glucidique doit être réparti en trois repas principaux et deux à trois collations (accord professionnel) (9), ce qui évite le jeûne accéléré et la production de corps cétoniques.

Les hydrates de carbone à index glycémique faible et les fibres pourraient avoir un intérêt pour le contrôle du DG (accord professionnel, CNGOF) (9).

Les sources de calcium, de fer et de vitamines doivent être privilégiées et une restriction des apports lipidiques doit être instaurée. Des régimes riches en glucides diminuent l'insulinorésistance physiologique observée au cours de la grossesse. La réduction de l'apport énergétique doit se faire donc en réduisant en priorité les lipides et en maintenant un apport glucidique minimal de 250 g par jour en privilégiant les glucides complexes et les aliments riches en fibres (fruits et légumes). Il faut éviter les boissons sucrées dont l'absorption est très rapide et favorise l'hyperglycémie. Une étude réalisée chez 14 patientes obèses ayant un DG a montré que les glycémies postprandiales étaient corrélées à la quantité d'hydrates de carbone contenue dans le repas. Il est donc important pour maintenir une glycémie postprandiale en dessous de 1,20 g/l de fractionner l'apport glucidique (28).

Une étude a montré une normalisation des glycémies maternelles chez 75 à 80 % des femmes ainsi qu'une réduction des complications néonatales, avec une ration énergétique totale répartie sur trois repas et trois collations, avec des apports glycémiques restreints à 35 à 45 % des apports caloriques journaliers, sous forme de sucres lents (24).

#### **3.1.4. Une activité physique**

Une activité physique régulière, en l'absence de contre-indication obstétricale, environ 30 minutes trois à cinq fois par semaine est recommandée (grade C) (9). Les sports à risque de chute, de traumatisme et la plongée sont contre indiqués.

Les femmes les plus actives physiquement présentent moins d'incidence de DG, et la prévention du DG concourt à induire l'incidence de l'obésité et du DT2, autant chez la mère que chez l'enfant (4). Quelques études ont rapporté une amélioration de l'insulinosensibilité, une diminution du recours à l'insuline ainsi que la survenue de macrosomie. Une revue systématique incluant les essais randomisés évaluant des programmes d'exercice chez femmes ayant un DG tend à confirmer ces bénéfices (24).

### **3.1.5. Un jugement initial de l'efficacité des mesures diététiques**

L'ASG est recommandée entre 4 et 6 fois par jour (au moins 4 fois par jour): à jeun et deux heures après le début des 3 repas principaux. On juge de l'efficacité des mesures diététiques mises en place sur une période initiale de 7 à 10 jours (9).

**L'objectif validé est d'obtenir une glycémie à jeun inférieure à 0,95 g/l (5,3 mmol/l) et une glycémie postprandiale 2 h après le début du repas inférieure à 1,20 g/l (6,7 mmol/l) (9).**

Si les objectifs glycémiques sont atteints (70 à 80 % des cas): on diminue éventuellement la surveillance selon les valeurs et on met en place des consultations fréquentes, en général tous les 15 jours, avec l'équipe diabétologique (médecin, infirmier, diététicien) (25).

Si les objectifs glycémiques ne sont pas atteints après 7 à 10 jours de règles hygiéno-diététiques, une consultation spécialisée avec un endocrinologue est prévue pour débiter une insulinothérapie (grade A) (9).

### **3.1.6. Une insulinothérapie si nécessaire**

**Selon les recommandations de la première et de la deuxième conférence internationale sur le diabète gestationnel (validées par la HAS et le CNGOF), une insulinothérapie doit être mise en place si les glycémies à jeun excèdent 0,95 g/l et les glycémies postprandiales 2 h après le début des repas 1,20 g/l (25).**

Elle doit être mise d'emblée si la glycémie à jeun est supérieure à 1,30g/l (Recommandations de l'Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale (ANDEM)) (25).

Le schéma d'insulinothérapie sera adapté en fonction des profils glycémiques (résultats des glycémies capillaires faites 6 fois par jour, avant et après les principaux repas) (9). Puisque ces patientes ont une sécrétion endogène persistante d'insuline, certaines peuvent n'être traitées que par une seule injection d'insuline intermédiaire le matin ou au coucher, associée éventuellement à de l'insuline rapide (15). Dans d'autres cas, ce sont surtout les glycémies postprandiales qui sont élevées, il faut recourir à un schéma à trois injections comportant de l'insuline rapide matin, midi et soir avant chaque repas. Si la glycémie au réveil est élevée, on utilise au dîner ou au coucher une insuline d'action intermédiaire ou un mélange d'insuline intermédiaire/ rapide le soir. Ce mode d'insulinothérapie étant facilité par l'emploi des stylos injecteurs (15) (28).

**Le schéma d'insulinothérapie proposé par le CNGOF comporte une injection d'insuline avant chaque repas si les glycémies postprandiales sont élevées en combinaison avec une insuline basale au coucher si la glycémie à jeun est élevée (24).**

Les doses initiales ne peuvent être déterminées que de façon approximative, en tenant compte du degré d'hyperglycémie et d'une éventuelle surcharge pondérale. Certains proposent de commencer par une dose quotidienne de 0,7 U/kg de poids ; mais la plupart du temps, les femmes commencent par de très faibles doses (2 à 4 U), adaptées en fonction de la surveillance glycémique, de 2 en 2, voire de 4 en 4 U chez les obèses (28).

**Pour le CNGOF, la dose initiale d'insuline basale (UI) est calculée à partir de 0,1 UI/kg et les doses d'insuline rapide avant le repas comprises entre 2 et 4 UI. Les doses sont majorées de 2 en 2 UI jusqu'à obtention des cibles glycémiques (24).**

Les besoins en insuline sont très variables d'une femme à l'autre. Ils augmentent au moins jusqu'à la 34<sup>ème</sup> semaine, voire jusqu'en fin de grossesse et peuvent dépasser 1,5 U/kg/jour. Les hypoglycémies sont rares (28).

Il est préférable que l'insuline utilisée soit de l'insuline humaine (ne passe pas la barrière placentaire), car l'insuline animale entraîne la formation d'anticorps, les complexes insuline-anticorps passent la barrière placentaire et sont source d'hyperinsulinisme fœtal. L'insuline animale ainsi transférée a une activité biologique et son taux dans le sang du cordon est en corrélation avec le degré de macrosomie (15).

Une étude datant de 1999 a montré dans un groupe de femmes (DG ou diabétiques enceintes) la supériorité du schéma à quatre injections par rapport à celui de deux injections (28).

Si la plupart des médecins suivent les recommandations citées plus haut, d'autres considèrent qu'il est trop simpliste de ne prendre en compte que les glycémies pour évaluer le statut métabolique des femmes. La macrosomie est d'origine plurifactorielle et l'insuline intervient également sur le métabolisme des acides gras, triglycérides acides aminés, nutriments corrélés au poids du fœtus. Aussi recommandent ils de traiter d'emblée par des petites doses d'insuline, dès que le diagnostic de DG est posé. Les macrosomies apparaissent moins fréquentes quand les patientes sont traitées par insuline que par régime seul, bien qu'ayant dans les deux cas des glycémies à jeun normales. Ces auteurs ne font pas état du contrôle glycémique tout au long du nyctémère. L'état du fœtus peut aussi entrer en ligne de compte pour la décision de l'insulinothérapie. Lorsque l'échographie du troisième trimestre dépiste un fœtus à haut risque de macrosomie, l'insulinothérapie mise en place, même si le diabète de la mère paraît contrôlé par régime seul, permet de réduire significativement le poids de naissance (15).

Chez les femmes vues tardivement (32-34 SA), l'insulinothérapie sera impuissante à éviter la macrosomie mais limitera les complications métaboliques néo-natales (28).

Pour le CNGOF, il n'existe pas de données évaluant la pompe à infusion sous-cutanée d'insuline dans le traitement du DG (9).

Les données disponibles sont rassurantes concernant la sécurité et l'efficacité durant la grossesse des analogues rapides de l'insuline humaine Lispro (Humalog®, Lilly) et Asparte (Novorapid®, Novo Nordisk) (grade B) (9). Les insulines Lispro et Asparte ont l'AMM au cours de la grossesse. Comparativement aux insulines d'action rapide, l'insuline Lispro réduit l'HbA1c au cours du DG et améliore le pic postprandial, sans qu'il y ait de passage placentaire (4). Les études avec l'Asparte ont été faites chez des diabétiques de type 1 en cours de grossesse permettant d'améliorer le contrôle postprandial et de réduire les hypoglycémies nocturnes (4). Deux études avec des effectifs réduits ont montré que l'Asparte permettait de réduire l'hyperglycémie postprandiale au cours du DG avec une sécurité d'emploi (4).

Il n'existe pas de données pour la Glulisine (analogue recombiné de l'insuline humaine à action rapide : Apidra®, Sanofi Aventis) (9).

Ces insulines sont des insulines modifiées qui agissent plus vite, plus fort et moins longtemps que les insulines dites rapides ou ordinaires (Actrapid®, Novo Nordisk ou Umuline Rapide®, Lilly ou Insuman Rapide®, Sanofi Aventis, dont l'action débute 15 à 30 minutes environ après la piqûre et dure environ 6 heures).

Si une insuline d'action lente est nécessaire, il faut privilégier la NPH (accord professionnel) (9). L'insuline NPH s'appelle Insulatard (Novo Nordisk), Umuline NPH (Lilly) ou Insuman Basal (Sanofi Aventis) Pour pouvoir atteindre des effets sur 12 à 24 heures, les chercheurs ont mis au point des insulines de plus longue durée d'action. Ils ont eu l'idée d'ajouter à l'insuline des cristaux d'un produit nommé Protamine : une fois injectée en sous-cutané, l'insuline se détache lentement et agit donc plus longtemps. Ainsi est née l'insuline NPH. L'insuline NPH agit de façon importante vers la sixième heure après son injection, ensuite son action décroît progressivement entre la 6ème et la 12ème heure.



En ce qui concerne les analogues d'action lente, on dispose, à ce jour, de très peu d'études dans la population DG montrant qu'ils permettent un meilleur contrôle des glycémies postprandiales (9), et il n'y a pas l'AMM pour l'utilisation de ces analogues d'action longue au cours de la grossesse (4). Ces produits agissent de façon beaucoup plus constante dans les 12 heures qui suivent leur injection. Ils peuvent agir 24 heures mais dans ce cas leur action décroît progressivement entre la 12ème et la 24ème heure. Les analogues de l'insuline lente s'appellent Lantus®, insuline glargine (Sanofi Aventis) ou Levemir®, insuline detemir (Novo Nordisk). L'étude utilisant la Levemir est en cours chez des diabétiques de type 1 (4). En ce qui concerne la glargine, il y a, à ce jour, essentiellement des études observationnelles montrant un bénéfice métabolique, avec, semble-t-il, une sécurité d'emploi. Une étude récente a confirmé l'absence de passage placentaire aux doses thérapeutiques utilisées en pratique clinique. Cependant les données actuelles ne sont pas suffisantes pour une utilisation en routine des analogues lents de l'insuline (4).

L'insulinothérapie nécessite une éducation thérapeutique de la patiente, afin qu'elle puisse acquérir les notions indispensables concernant son traitement et sa surveillance.

### **3.1.7. Les antidiabétiques oraux**

Les antidiabétiques oraux n'ont pas l'AMM pendant la grossesse et ne sont pas recommandés (grade C, CNGOF) (9). Les données concernant le glibenclamide (Daonil®) et la metformine (Glucophage®) semblent rassurantes, cependant des études complémentaires sont nécessaires avant d'envisager leur utilisation en routine pendant la grossesse (9).

Le CRAT (Centre de Référence des Agents Tératogènes) de l'Hôpital Armand Trousseau de Paris précise que le passage placentaire du glibenclamide est négligeable (il n'a pas été détecté chez près de 200 nouveau-nés de mères traitées en fin de grossesse pour DG), que les données publiées chez les femmes enceintes exposées au glibenclamide au premier trimestre sont peu nombreuses mais aucun effet malformatif n'est retenu à ce jour, que le glibenclamide n'est pas tératogène chez l'animal, que les données publiées sur son utilisation au deuxième et au troisième trimestre sont très nombreuses (utilisation principalement dans le DG) et qu'aucun effet néonatal n'est retenu chez les nouveau-nés. Le CRAT précise que la metformine passe le placenta (les concentrations plasmatiques néonatales sont similaires voire supérieures à celles de la mère), que les données publiées chez les femmes enceintes exposées à la metformine au premier trimestre sont très nombreuses et rassurantes (il s'agit principalement de patientes traitées pour un syndrome des ovaires polykystiques) et que les données publiées sur son utilisation au deuxième et troisième trimestre sont très nombreuses et concernent là-aussi le DG et qu'aucun effet néonatal n'est retenu chez les nouveau-nés (30).

D'après un article publié par la SFE (Société Française d'Endocrinologie) en 2010, plusieurs études récentes ont montré une bonne efficacité des antidiabétiques oraux sur l'hyperglycémie dans le diabète gestationnel. Ils sont bien acceptés par les patientes, et plus facilement gérables que l'insuline qui nécessite un suivi spécialisé fréquent. Leur coût de ce fait pourrait être moindre (4).

Le glyburide (glibenclamide) est le sulfamide hypoglycémiant le plus étudié. Langer *et al.* ont mené un essai thérapeutique utilisant le glyburide en comparaison à l'insuline chez les femmes présentant un DG. 404 femmes présentant un DG et justifiant une insulinothérapie (échec du régime seul) ont été assignées de façon randomisée, entre la 11<sup>ème</sup> et la 33<sup>ème</sup> semaine de gestation, à recevoir soit du glyburide, soit de l'insuline. L'objectif était d'obtenir un contrôle glycémique le plus correct possible tout en analysant les éventuelles complications maternelles et néonatales. Avant traitement, la glycémie moyenne était de 1,14 g/l + 0,19 g/l dans le groupe glyburide et de 1,16 g/l + 0,22 g/l dans le groupe insuline. La glycémie obtenue a été la même dans les deux groupes : 1,05 g/l + 0,16 g/l dans le groupe glyburide et 1,05 g/l + 0,18 g/l dans le groupe insuline ( $p=0,99$ ). Seules 8 des femmes du groupe glyburide (4%) ont nécessité la mise en route ultérieure d'une insulinothérapie, devant un effet insuffisant du glyburide. Aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes pour ce qui concerne les pourcentages d'enfants ayant un poids supérieur à l'âge gestationnel, d'enfants macrosomes, d'enfants ayant des complications pulmonaires, des hypoglycémies ou admis en unité de soins intensifs néonatalogiques ou encore ayant des malformations congénitales. Les concentrations d'insuline au cordon étaient similaires et le glyburide n'a été détecté dans le sang du cordon d'aucun enfant du groupe glyburide. Ce travail a permis de conclure que le glyburide pourrait être une alternative à l'insuline au cours du DG (4) (31).

D'autres études ont rapporté des résultats similaires mais nombre de ces études n'ont pas d'effectifs suffisants. La nécessité de passer à l'insuline intéresse environ 7 % des patientes (Jacobson). Dans une méta-analyse récente, Nicholson *et al* (2009) ont comparé les essais avec insulinothérapie, glyburide ou metformine. Il n'a pas été mis en évidence de différences, en terme de poids de naissance des enfants ou de malformations congénitales. Par contre, le taux d'hypoglycémie est, évidemment, moindre dans le groupe metformine *versus* insuline. Cette méta-analyse est difficile, car les critères de dépistage et de diagnostic du diabète gestationnel sont différents suivant les études (4) (32).

Les facteurs de risque pour un échec du glyburide sont : un diagnostic de diabète avant 25 semaines d'aménorrhée, la nécessité d'un traitement médicamenteux précoce, une glycémie postcharge supérieure à 2 g/l, une glycémie à jeun supérieure à 1,15 g/l. La macrosomie semble plus fréquente dans le groupe glyburide, même si le seuil de significativité n'est pas atteint (4). Une étude récente retrouve des taux de glyburide non négligeables (12 ng/ml : 70 % des taux maternels) dans le sang du cordon, contrairement aux résultats de celle de Langer *et al.* D'autres études sont nécessaires, d'autant plus que la clairance du glyburide étant augmentée pendant la grossesse, des posologies plus importantes sont peut-être nécessaires (32).

La metformine est l'insulinosensibilisateur le plus ancien. Il passe la barrière placentaire sans que des effets tératogènes n'aient été signalés. La clairance de la metformine étant inchangée, les doses ne doivent pas être ajustées pendant la grossesse, dans les études (4) (32).

Une étude prospective randomisée, publiée dans le New England Journal of Medicine en 2008 par Rowan *et al.*, réalisée chez 750 femmes avec DG nécessitant une insulinothérapie a comparé metformine et insuline (essai randomisé mené par une équipe australienne et néo-zélandaise incluant 750 femmes avec DG diagnostiqué entre 20 et 33 semaines de grossesse, 373 femmes dans le groupe metformine et 378 femmes dans le groupe insuline). Les doses de metformine variaient de 500 à 2 500 mg et étaient adaptées à la glycémie. Un ajout d'insuline a été nécessaire dans 46 % des cas, ce qui ne permet pas de conclure à une différence entre insuline et metformine pour le contrôle glycémique durant la grossesse. Dans cette étude les complications majeures, évaluées sur un critère composite (hypoglycémies néonatales, détresse respiratoire, hyperbilirubinémie, traumatisme à la naissance, prématurité et score d'Apgar faible) ont été comparables dans les deux groupes. En ce qui concerne les critères secondaires, la prise de poids des patientes a été moindre sous metformine, l'acceptabilité du traitement meilleure (76 % dans le groupe metformine vs 27 % dans le groupe insuline,  $p < 0,001$ ) et il y a eu davantage de perte de poids en post-partum dans le groupe metformine (4) (32).

Dans cette étude, les enfants ont été revus à l'âge de 2 ans et les résultats sont rassurants sur l'exposition *in utero* à la metformine à court terme (33) (34).

D'après Su DF *et al.* en 2013, plusieurs études ont démonté l'efficacité de la metformine concernant le contrôle glycémique et la prise de poids au cours du DG, avec un taux d'échec de 20 à 40 %, concernant plus particulièrement les femmes présentant un diabète précoce, des niveaux glycémiques initiaux et un IMC élevés. Le passage placentaire de la metformine étant de l'ordre de 75 %, les répercussions de l'exposition à la metformine chez le nouveau-né et à long terme méritent d'être néanmoins scrupuleusement étudiées. Par contre les différents essais comparant metformine et insuline dans le cadre du DG et analysés par Su DF *et al.* (correspondant à une exposition tardive) ont globalement conclu à une réduction du risque de pré-éclampsie, d'hypoglycémies néonatales, et à une augmentation du taux de prématurité chez les femmes traitées par metformine (34).

Une étude randomisée publiée en 2013 a évalué le contrôle glycémique au cours du DG chez des femmes traitées soit par insuline (n=47), soit par metformine (n=47), après un échec par traitement diététique et exercice physique. Cette étude avait également pour objectif d'identifier les facteurs prédictifs de la nécessité d'ajout d'insuline chez les femmes initialement traitées par metformine. Il n'y avait pas de différence significative des taux moyens de glycémie entre les deux groupes avant traitement. Un ajout d'insuline a été nécessaire chez 12 femmes (26.08%) traitées par metformine. Dans le groupe des femmes traitées par metformine ont été observés des glycémies plus faibles, une prise de poids plus faible et une fréquence plus basse des hypoglycémies néonatales, que dans le groupe insuline. Cette étude a montré elle aussi l'efficacité de la metformine dans le contrôle glycémique et la prise de poids au cours du DG. Cette étude a permis également de montrer que l'âge gestationnel au moment du diagnostic du DG et les taux glycémiques initiaux sont des facteurs prédictifs de la nécessité d'une insulinothérapie supplémentaire chez les femmes traitées initialement par la metformine (35).

Toutes les études randomisées, glyburide versus insuline, ne retrouvent pas de différence entre les taux de complications maternelles et fœtales, de prématurité, de poids de naissance et de macrosomie. Certaines études retrouvent une augmentation du taux d'hypoglycémies néonatales avec le glyburide par rapport à l'insuline et d'autres un taux plus faible avec la metformine (36).

La metformine, utilisée dans le syndrome des ovaires polykystiques, a démontré également son efficacité dans la réduction des fausses couches spontanées dans cette indication, mais cette molécule passe la barrière placentaire (36).

Plusieurs méta-analyses concluent qu'il n'y a pas de différence significative dans les résultats maternels et néonataux entre les patientes traitées par insuline ou par glyburide et que ce dernier est bien mieux accepté (Tableau 10) (36).

Malgré les résultats de ces études, le traitement par antidiabétiques oraux ne fait pas à ce jour partie du traitement habituel du DG. Ils n'ont pas l'AMM pendant la grossesse et ne sont pas recommandés. Il est nécessaire d'avoir des études prospectives randomisées avec des effectifs suffisants (les auteurs de la revue de la banque de données Cochrane ont émis le même avis publié par la HAS en 2013) et qui évaluent le devenir à long terme notamment chez les enfants issus de ces grossesses. Il reste, néanmoins, un traitement séduisant et pourrait être évalué dans le diabète gestationnel modéré en tenant compte des facteurs d'échec cités précédemment (4). La facilité d'emploi, la bonne tolérance et l'efficacité des ADO pourraient justifier leur utilisation en cas de diabète pendant la grossesse, surtout en cas de difficulté de compréhension et d'apprentissage du traitement par insuline, traitement qui nécessite plusieurs injections quotidiennes, parfois une prise pondérale et un risque augmenté d'hypoglycémie maternelle.

Tableau 10: Principales études sur l'utilisation des antidiabétiques oraux pendant la grossesse (36)

AUTEURS	ANNEE	NOMBRE CAS	TYPE ETUDE	TRAITEMENT	RESULTATS
Coetzee et Jackson	1984	171	rétrospective	metformine	Pas d'effets néonataux
Langer et al	2000	44	prospective randomisée vs insuline	glyburide	Pas de différence/insuline Pas de passage placentaire
Kremer et Duff	2004	197	prospective randomisée vs insuline	glyburide	80 % d'efficacité pas de différence/insuline
Jacobson et al	2005	316	Prospective comparative vs insuline	glyburide	Pas de différence/insuline Diminution des transferts néonataux
Langer et al	2005	404	Prospective vs insuline	glyburide	Efficacité identique Absence d'effets secondaires
Hughes et Rowan	2006	93	Prospective randomisée/ insuline DT2	metformine	Pas de différence significative Pas d'effets secondaires
Rowan et al	2008	751	Prospective randomisée/insuline	metformine	Efficacité seule 53,7 % Baisse de la prise de poids et d'hypoglycémies néonatales
Lain et al	2009	99	Prospective randomisée/insuline	glyburide	Marqueurs métaboliques et adiposité identiques chez les nouveau-nés
Moretti et al	2008	745	Méta-analyse	glyburide	Absence de différence par rapport à l'insuline
Nicholson et al	2009	2060	Méta-analyse	Glyburide-metformine	Absence de différence pour les effets maternels et fœtaux
Dhulkotia	2010	1388	Méta-analyse	glyburide	Efficacité identique à l'insuline

La plus faible prise de poids et le retour à un poids postpartum plus faible que le poids prépartum, dans l'étude évaluant la metformine (étude randomisée du New England Journal of Medicine), peuvent être un argument important dans le risque d'apparition d'un diabète de type 2 après un diabète gestationnel, nettement corrélé au poids postpartum des patientes (32).

### **3.2.Risques et conséquences d'un traitement excessif**

#### Retard de croissance intra-utérin

Des objectifs plus ambitieux, (glycémie à jeun inférieure à 0,90 g/l) ont été proposés à toutes les femmes, sans pré-sélection échographique des fœtus macrosomes. Ils exposent au risque de trop petit poids de naissance, comme Langer l'avait déjà démontré. A court terme, ces enfants souffrent davantage. A long terme, plusieurs études épidémiologiques, réalisées dans la population générale, ont montré que le retard de croissance intra-utérin était associé à une augmentation du risque de diabète de type 2, d'hyperlipidémie et d'hypertension artérielle à l'âge adulte. De telles données ne sont pas disponibles pour la population issue de femmes traitées pour DG ; mais ces observations doivent inciter à la prudence vis-à-vis des régimes trop restrictifs, au contrôle du bon déroulement de la croissance fœtale et à la surveillance à long terme de ces enfants, même si leur poids de naissance est normal (28).



### La toxicité potentielle des corps cétoniques

Cette toxicité a été évoquée. Une étude prospective a montré l'existence entre 2 et 5 ans, puis à 9 ans, chez des enfants nés de mères diabétiques, d'une corrélation inverse entre des index de développement intellectuel et psycho-moteur et les concentrations maternelles de bêta-hydroxybutyrate au 3ème trimestre. L'étude concernait à la fois des femmes non diabétiques, des patientes ayant eu un DG ou un diabète pré-gestationnel dont les HbA1c atteignaient entre 3,5 à 10,2 % au troisième trimestre. Il n'a pas été trouvé de corrélation entre la cétonurie et le développement intellectuel. La toxicité potentielle d'une cétose de jeûne reste posée. Ces études soulignent l'importance de l'étude du métabolisme glucidique et lipidique au cours de la grossesse diabétique et par prudence, la nécessité d'éviter une situation de jeûne accéléré pendant de la grossesse, même si la portée clinique de ces faits reste mineure (28).

### **3.3. Education thérapeutique**

La pris en charge du DG comprend également une éducation thérapeutique de la patiente. Cette éducation a pour objectif d'informer la patiente sur les mécanismes et les conséquences du DG pour l'enfant et pour elle-même, de l'informer sur les solutions pour éviter que ces conséquences apparaissent ou s'aggravent en adaptant son alimentation et de lui donner les consignes pour réagir face à des situations données en pratiquant une auto-surveillance adéquate. Ceci permettra de réduire les complications materno-fœtales et de sensibiliser les femmes ayant un DG sur le risque de DT2 ultérieur. Cette éducation thérapeutique est complémentaire et indissociable des traitements et des soins. Elle doit être multi professionnelle et interdisciplinaire (gynécologue-obstétricien, diabétologue, diététicienne, sage-femme, médecin généraliste...)

### **3.4.Surveillance obstétricale prénatale**

La prise en charge obstétricale va dépendre de plusieurs facteurs, notamment du terme du diagnostic ou de dépistage du DG et surtout de la possibilité d'un DT2 méconnu découvert pendant la grossesse, du traitement de ce DG (équilibre sous diététique seule ou insulinothérapie) mais surtout de l'existence éventuelle de facteurs de risque additionnels associés ou non au DG (4).

En cas de DG équilibré et en l'absence d'autre pathologie ou facteur de risque associé, il n'y a pas d'argument justifiant un suivi clinique différent des autres grossesses (accord professionnel, CNGOF) (9).

La présence de facteurs de risque surajoutés (obésité, mauvais équilibre glycémique, hypertension artérielle chronique, suspicion de macrosomie ou retard de croissance) peut justifier une surveillance (pression artérielle, recherche d'une protéinurie) à un rythme plus rapproché que le suivi prénatal mensuel, en raison du risque accru de pré éclampsie (accord professionnel, CNGOF) (9).

Une échographie supplémentaire en fin de grossesse peut être proposée avec biométrie fœtale et index de liquide amniotique (accord professionnel, CNGOF). L'utilité de la recherche d'une hypertrophie myocardique fœtale n'est pas démontrée (grade C). La réalisation systématique du Doppler ombilical n'a pas d'utilité démontrée en l'absence de restriction de croissance ou d'hypertension artérielle associées (grade C) (9).

L'enregistrement du rythme cardiaque fœtal (ERCF) n'a pas d'utilité démontrée en cas de DG bien équilibré. Il sera discuté en cas de diabète mal équilibré, en tenant compte des facteurs de risque associés (9).

En cas de DT2 découvert pendant la grossesse la surveillance fœtale doit être renforcée à partir de 32 SA (9).

En cas de menace d'accouchement prématuré, les inhibiteurs calciques et les antagonistes de l'ocytocine peuvent être utilisés sans précaution spécifique. Les bêtamimétiques ne doivent être utilisés qu'en dernier recours et avec une surveillance glycémique rapprochée en raison du risque d'hyperglycémie brutale et majeure (9).

La maturation pulmonaire fœtale par glucocorticoïdes peut être réalisée :

sous couvert d'une surveillance glycémique 6 fois par jour (en préprandial et 2 h après le début de chaque repas)

et d'une insulinothérapie si 3 jours après le début de la corticothérapie, les glycémies à jeun restent supérieures à 1,10g/l et/ou si les glycémies postprandiales restent supérieures à 1,50 g/l (9).

Si un dépistage du DG est indiqué, le test de dépistage est à réaliser plusieurs jours (une semaine à 10 jours) après la dernière injection de glucocorticoïdes (9).

Le dépassement de terme est possible (25).

Le réseau ELENA (réseau périnatal Loire nord Ardèche) a mis en place un protocole précis sur la conduite à tenir pour la surveillance obstétricale en cas de DG :

- **en cas de DG équilibré** (c'est à dire si moins de 10 % des glycémies dépassent les taux limites), avec régime seul ou avec insulinothérapie, sans autres facteurs de risque et sans retentissement fœtal : -pas de suivi clinique différent des autres grossesses.

-l'enregistrement du RCF n'a pas d'utilité démontré.

-une échographie supplémentaire en fin de grossesse (vers 36 SA) peut être proposée avec biométrie fœtale et index de liquide amniotique. La recherche d'une hypertrophie myocardique fœtale n'a pas d'utilité démontrée, tout comme la réalisation systématique d'un Doppler ombilical en l'absence de retard de croissance ou d'hypertension artérielle associée.

-le dépassement de terme est possible.

- **en cas de facteurs de risque surajoutés au DG** (obésité, mauvais équilibre glycémique, HTA chronique, macrosomie > 97<sup>ème</sup> percentile) ou **en cas de DT2** découvert pendant la grossesse :

Jusqu'à 32 SA : si les glycémies sont correctes, consultations prénatales et spécialisées mensuelles avec échographies mensuelles, biométries et index de liquide amniotique ; si les glycémies sont déséquilibrées, mettre en place une consultation spécialisée +/- hospitalisation.

A partir de 32 SA : consultations prénatales mensuelles avec échographies mensuelles (circonférence abdominale ++), surveillance par une sage-femme 2 fois par semaine, la radiopelvimétrie n'a pas lieu d'être réalisée en cas de suspicion de disproportion fœtopelvienne en raison de la mauvaise valeur diagnostique ; et si déséquilibre glycémique, envisager une hospitalisation le temps que les femmes soient vues, et après concertation entre diabétologue et gynécologue prévoir une HAD.

En cas d'hospitalisation, surveillance du RCF 1 fois/jour (13).

### **3.5.Accouchement**

En cas de DG bien équilibré, par le régime seul ou par l'insuline, et sans retentissement fœtal, il n'y a pas d'argument qui justifie une prise en charge différente de celle d'une grossesse normale (CNGOF, grade C) (9).

En cas de DG mal équilibré ou avec retentissement fœtal (retard de croissance intra-utérin, anomalies de la vitalité fœtale, macrosomie), il est recommandé de provoquer l'accouchement à un terme qui devra tenir compte de la balance bénéfice-risque materno-fœtale. Le risque de détresse respiratoire du nouveau-né, nettement diminué à partir de 39 SA + 0 J, fait de cet âge gestationnel l'objectif à atteindre si possible. Il n'est pas recommandé d'effectuer un dosage du rapport L/S ou du phosphatidylglycérol afin d'évaluer la maturité pulmonaire en cas de DG (grade C) (9).

Devant le risque accru de dystocie des épaules et de paralysie du plexus brachial, il paraît raisonnable de proposer une césarienne en cas de DG lorsque le poids fœtal estimé est supérieur à une valeur seuil de 4250 ou 4500 grammes (grade C) (9), sachant que le diagnostic prénatal de macrosomie augmente le taux de césariennes sans diminuer le risque de dystocie des épaules (25). Les données de la littérature sont insuffisantes pour permettre de faire un choix entre ces deux valeurs. La décision sera à prendre de façon individuelle après information de la patiente de la balance bénéfice-risque de la césarienne dans cette situation (accord professionnel) (9). La performance limitée de l'estimation pondérale échographique est rappelée. Aucune formule n'est supérieure aux autres ou à la mesure du périmètre abdominal pour la prédiction de la macrosomie (grade C). La radiopelvimétrie n'a pas lieu d'être réalisée en cas de suspicion de disproportion fœtopelvienne en raison de sa mauvaise valeur diagnostique (grade C). En cas de DG et d'antécédent de césarienne, il n'est pas recommandé de réaliser systématiquement une césarienne (grade C) (9).

Dans les autres cas, un déclenchement dans la 39<sup>ème</sup> semaine peut être envisagé en cas de macrosomie. En effet, l'attente d'une entrée spontanée n'entraîne pas de diminution du taux de césariennes mais s'accompagne d'un taux plus élevé de macrosomes et de dystocies des épaules (25).

En cas d'acceptation de la voie basse, la surveillance du travail ne nécessite pas de surveillance spécifique (accord professionnel) (9). En cas de macrosomie, les recommandations pour l'accouchement par voie basse sont à rapprocher de celles de l'accouchement du siège (analgésie péridurale, épreuve dynamique du travail, méfiance en cas d'arrêt de progression au détroit moyen, sénior sur place en cas de nécessité de manœuvre, anesthésiste sur place, pédiatre sur place) (25).

L'insulinothérapie doit être interrompue au moment de l'accouchement. En cas d'extraction programmée, la dernière injection est réalisée la veille (25). Une insulinothérapie systématique pendant le travail peut être responsable d'hypoglycémie maternelle et n'est pas recommandée (accord professionnel) (9). Pour les patientes traitées par de fortes doses d'insuline, une concertation préalable avec le diabétologue est recommandée pour décider de la prise en charge pendant le travail (accord professionnel) (9).

Anne Wambergue a publié un article en 2001 sur la prise en charge métabolique au cours du travail et de l'accouchement en cas de diabète gestationnel (37).

En cas de diabète gestationnel, le principal objectif est également de maintenir l'euglycémie maternelle pour éviter l'hypoglycémie néonatale. Un travail publié récemment chez 85 patientes ayant un diabète gestationnel insulinotraité a montré que les besoins insuliniques pendant la période de travail étaient indépendants du traitement antérieur et que le risque d'hypoglycémie néonatale était d'autant plus important que les glycémies maternelles réalisées de façon horaire pendant le travail et l'accouchement étaient élevées (37).

Agrawal *et al.* ont évalué l'incidence de l'hypoglycémie néonatale chez 33 femmes ayant un diabète gestationnel, dont la moitié étaient traitées par diététique et insulinothérapie. Lorsque les glycémies maternelles étaient maintenues pendant le travail et l'accouchement entre 4 et 8 mmol/l, l'incidence de l'hypoglycémie néonatale (< 2 mmol/l) dans les 2 premières heures de vie est élevée (47 %). Le risque d'hypoglycémie néonatale était d'autant plus important que le diabète avait été diagnostiqué avant 28 semaines de gestation, que le poids de naissance était élevé et qu'il s'agissait d'un accouchement par césarienne (37).

Pendant toute la période du travail et de l'accouchement, la patiente est maintenue à jeun. A l'inverse des diabètes antérieurs à la grossesse, l'insulinothérapie est le plus souvent interrompue pendant cette période, justifiant comme dans le cas précédent, la réalisation de glycémies capillaires de façon horaire. Il est assez exceptionnel pendant cette période d'avoir recours à une insulinothérapie par voie intraveineuse. Cependant il est licite de la débiter par seringue autopulsée lorsque la glycémie capillaire est supérieure à 1,20 g/l à la dose de 1 unité/h. Cette dose sera modulée en fonction des glycémies capillaires ultérieures réalisées de façon horaire (37).

Pour le réseau ELENA :

- en cas de menace d'accouchement prématuré, le réseau ELENA suit les recommandations du CNGOF.

- en cas de césarienne, de déclenchement et/ou pendant le travail pour les DG (avec\_ou sans insuline) et les diabètes traités seulement par de l'insuline rapide : pas d'insuline, remplissage habituel (sérum salé isotonique ou RINGER LACTATE®) et si besoin dilution du SYNTOCINON dans du RINGER®, pas de glycémies de surveillance

- en cas de traitement par insuline lente ou semi-lente se rapporter à la prescription de l'endocrinologue (13).

### **3.6.Prise en charge néonatale, environnement pédiatrique**

La naissance peut avoir lieu dans la maternité de proximité sauf en cas de prématurité, de malformation grave ou d'anomalie majeure de la croissance fœtale (accord professionnel).

Chaque maternité devrait disposer d'un protocole de prise en charge du nouveau-né de mère diabétique en particulier pour le dépistage et la prise en charge des hypoglycémies. De tels protocoles devraient être diffusés par les réseaux périnataux afin d'uniformiser les pratiques (accord professionnel).

Le risque d'hypoglycémie sévère est faible en cas de DG (grade A). La macrosomie augmente le risque d'hypoglycémie (grade B).

La surveillance systématique de la glycémie n'est pas indiquée chez les enfants nés de mère avec DG traité par régime seul et dont le poids de naissance est entre le 10<sup>e</sup> et le 90<sup>e</sup> percentile.

La surveillance de la glycémie est recommandée pour les nouveau-nés de mère avec DG traité par insuline ou dont le poids de naissance est < 10<sup>e</sup> ou > 90<sup>e</sup> percentile. Les nouveau-nés doivent être nourris le plus tôt possible après la naissance (environ 30 minutes) et à intervalles fréquents (au moins toutes les 2-3 h). La surveillance de la glycémie ne doit débuter, en l'absence de signes cliniques, qu'après la 1<sup>ère</sup> tétée et juste avant la 2<sup>ème</sup>. La présence de signes cliniques indique une surveillance plus précoce de la glycémie. Le contrôle de la glycémie doit être réalisé par un lecteur le plus adapté aux caractéristiques du nouveau-né et régulièrement étalonné ; il est recommandé de confirmer les hypoglycémies dépistées à la bandelette par un dépistage au laboratoire (accord professionnel) (9).

La glycémie capillaire doit rester supérieure à 0,40 g/l (2,2 mmol/l). En cas d'hypoglycémie, une solution sucrée comportant de la malto-dextrine sera administrée per os, ainsi qu'un biberon de lait, la glycémie sera contrôlée 1 heure après. La présence d'hypoglycémies récidivantes conduira à un transfert dans une unité de néonatalogie où des apports glucidiques par voie entérale continue ou parentérale seront administrés en association éventuellement à une administration de glucagon (25).

Le nouveau-né doit bénéficier de la surveillance habituelle de l'ictère néonatal (accord professionnel). Le dosage de la calcémie et la réalisation d'une numération formule sanguine à la recherche d'une polyglobulie sont indiqués en fonction des signes cliniques (macrosomie ou autres signes cliniques) (accord professionnel) (9).



La réalisation d'examens complémentaires à la recherche d'une malformation cardiaque, osseuse ou cérébrale doit être orientée en fonction des signes à l'examen clinique (accord professionnel) (9). En cas de macrosomie, l'échographie cardiaque permet de rechercher une hypertrophie septale, génératrice de troubles du rythme cardiaque (25).

Les indications de transfert des nouveau-nés de mère avec DG en unité de néonatalogie sont les mêmes que pour tout nouveau-né. Il n'y a pas d'indication à transférer les nouveau-nés avec fracture ou atteinte du plexus brachial dans une structure spécialisée au cours des premiers jours de vie, sous réserve d'une évaluation spécialisée au cours de la première semaine (accord professionnel) (9).

### **3.7. Post-partum, contraception**

Les femmes ayant eu un DG doivent être surveillées dans le post-partum immédiat pour s'assurer de la normalisation des glycémies sans traitement (accord professionnel). Sur le peu d'études réalisées spécifiquement chez ces femmes, celles qui allaitent n'ont pas d'évolution métabolique différente au moins pendant la durée de l'allaitement (9).

Le réseau ELENA a mis en place les recommandations du CNGOF : arrêt de l'insuline dès l'accouchement, auto surveillance glycémique 6 fois par jour pendant 48 h pour vérifier la normalisation de l'équilibre glycémique; si les objectifs ne sont pas atteints pour 90 % des glycémies au bout de 48 h, il faut contacter l'endocrinologue. Le réseau ELENA préconise en outre un régime alimentaire en post-partum normal si DG et diabétique si DT2. Une consultation spécialisée et un bilan à 3 mois avec glycémie à jeun et HbA1c doivent être prévus (13).

Le choix de la contraception doit tenir compte essentiellement des facteurs de risque associés ; les études, même si peu ont concerné spécifiquement les femmes avec antécédent de DG, n'ont pas mis en évidence une perturbation significative du métabolisme glucidique sous contraception hormonale, qu'elle soit œstroprogestative ou progestative (9). Mais pour certains auteurs, le choix d'un contraceptif doit être prudent car certains progestatifs utilisés seuls ou en traitement combiné pourraient favoriser l'évolution vers un DT2 chez une femme ayant eu un DG (25) (28). En revanche, l'existence d'une obésité, d'une hypertension artérielle, d'une dyslipidémie doit inciter à choisir une contraception sans impact cardiovasculaire ; dans ces situations, le DIU est un choix conseillé (accord professionnel) (9).

### **3.8.Pronostic maternel ultérieur**

Les différents risques maternels ultérieurs ont déjà été évoqués dans le premier chapitre (risque de récurrence du DG, risque de survenue d'un syndrome métabolique ou de maladies cardiovasculaires, et principalement risque d'apparition ultérieure de DT2).

Le risque élevé de DT2 après un DG justifie l'information de la patiente et le dépistage (grade A) (9).

Le dépistage du DT2 est recommandé lors de la consultation postnatale, avant une nouvelle grossesse, puis tous les un à trois ans, selon les facteurs de risque, pendant au moins 25 ans (accord professionnel). L'allaitement et la contraception ne justifient pas de différer les tests (9) (4).

Le dépistage peut être réalisé par la glycémie à jeun ou l'HGPO. La sensibilité de la glycémie à jeun pour le diagnostic de DT2 est inférieure à celle de l'HGPO (grade A). Le dosage de l'Hb1Ac est simple et pragmatique, mais n'est actuellement pas recommandé en France (9) (4).

La stratégie de suivi après un DG selon les recommandations de l'IADPSG est la suivante (24):

Tableau 11 : Stratégie de suivi après un DG selon les recommandations de l'IADPSG

Périodes	Mesures	Objectifs
Post-partum (1-3 j)	Glycémie veineuse à jeun ou aléatoire	Détection d'un diabète persistant
Post-partum précoce (3mois)	HGPO 75 g	Classification de l'état glycémique selon les critères ADA
1 an post-partum	HGPO 75 g	Suivi de l'état pathologique
Annuel		Suivi de l'état pathologique
Aux 3 ans	HGPO 75 g	Suivi de l'état pathologique
Avant la grossesse	HGPO 75 g	Classification de l'état glycémique selon les critères ADA

L'OMS recommande de faire une glycémie à jeun et une HGPO 75 g au cours de la période de la 6<sup>e</sup> à la 12<sup>e</sup> semaine de postpartum. L'OMS propose comme valeurs : glycémie à jeun  $\geq 1,26$  g/l (7,0 mmol/l) ou glycémie à 2 heures après HGPO 75g  $\geq 2$ g/l (11,1 mmol/l) pour diagnostiquer un diabète, glycémie à jeun  $\leq 1,26$  g/l (7,0 mmol/l) et glycémie à 2 heures après HGPO 75 g  $\geq 1,40$  g/l (7,8 mmol/l) pour parler d'intolérance au glucose (1) (25).

Après un DG, le suivi doit inciter à poursuivre les modifications d'hygiène de vie (activité physique de 30 à 60 minutes par jour au moins cinq jours par semaine, alimentation équilibrée, arrêt du tabagisme) ; le suivi comporte aussi la recherche régulière et le traitement des éventuels autres facteurs de risque cardiovasculaires associés (hypertension artérielle, dyslipidémie) (accord professionnel) (9).

Chez les femmes en surpoids ou obèses et ayant des troubles persistants mineurs de la glycorégulation, les modifications du mode de vie (réduction pondérale et activité physique) ou un traitement par metformine réduisent de moitié le risque de DT2 (grade B), toutefois la metformine n'a pas l'AMM dans cette indication en France (9).

Il est très important que l'éducation thérapeutique porte aussi sur la programmation des grossesses ultérieures (grade B) (9).

Le dépistage du DT2 après un DG nécessite la participation de tous les acteurs : médecins traitants, gynécologues, obstétriciens, sages-femmes, endocrinologues, équipes de PMI, centres de planification...sans oublier les patientes, qui doivent être informées de ces risques (9).

### **3.9.Pronostic ultérieur chez l'enfant**

Les enfants nés de mères ayant eu un DG constituent une population à risque modéré de complications métaboliques à long terme (obésité et DT2). Les enfants nés de femmes ayant eu un DG et allaités n'ont pas un profil métabolique différent de ceux non allaités. La faisabilité et l'utilité d'un suivi spécifique particulier ne sont actuellement pas clairement codifiées et validées. Néanmoins, les parents, ainsi que les pédiatres et médecins qui suivent ces enfants, doivent être informés du risque d'apparition de ces complications métaboliques à long terme. A ce titre, la surveillance de l'évolution pondérale infantile et la prise en charge d'éventuels troubles de la corpulence et/ou de la tension artérielle doivent être envisagées et conseillées de façon globale (activité physique, nutritionnelle et psychologique) pour l'enfant et sa famille (grade C) (9).

### **3.10. Prévention**

#### **3.10.1. Prévention du DG**

Des spécialistes finlandais ont conduit une étude randomisée, l'étude NELLI, sur une large population de femmes enceintes suivies par 14 cliniques municipales en Finlande, afin d'examiner si un programme basé sur des conseils de modification de mode de vie, chez des femmes enceintes à haut risque de diabète, pouvait prévenir la survenue du DG et/ou la macrosomie des nouveau-nés.

Au total, 2271 femmes ont eu une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) à la 8<sup>ème</sup>-12<sup>ème</sup> semaine de grossesse. Ont été incluses dans l'étude, uniquement celles qui avaient une glycémie normale, mais au moins un facteur de risque de DG (IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>, intolérance au glucose ou enfant de poids  $\geq 4 500$  g lors d'une précédente grossesse, histoire familiale de diabète, âge  $\geq 40$  ans), soit 399 femmes. Elles ont été randomisées, soit au groupe intervention, consistant en un programme individualisé de conseils intensifiés, donnés lors de chacune des cinq visites prénatales, portant sur l'activité physique, la diététique et le poids, avec une évaluation hebdomadaire de son respect, soit au groupe standard (conseils et suivi habituels). Les critères de jugement principaux étaient la survenue d'un DG (confirmée par une HGPO) et le poids de naissance du nouveau-né (ajusté sur l'âge gestationnel à la naissance).

La prise de poids durant la grossesse a été quasiment identique dans les deux groupes (+13,8 kg et +14,2 kg respectivement). Durant le suivi (jusqu'à l'accouchement), 15,8 % (34/216) des femmes du groupe intervention et 12,4 % (22/179) de celles du groupe standard ont développé un DG, soit, en valeur absolue, 36 % de plus dans le groupe intervention, ce qui démontre qu'une intervention renforcée ne permet pas de prévenir l'apparition du DG, du moins dans la population de cette étude sélectionnée sur la base de la normalité glycémique au début de la grossesse.

Par contre, bien que la différence absolue soit faible, le poids des nouveau-nés à la naissance est significativement plus bas dans le groupe intervention que dans le groupe standard (différence absolue : -133 grammes :  $p = 0,008$ ), tout comme la proportion de nouveau-nés ayant un poids de naissance supérieur à la norme pour l'âge gestationnel (26/216, soit 12,1 % vs 34/179, soit 19,7 %, respectivement ;  $p = 0,042$ ). Cette diminution du poids de naissance et du pourcentage d'enfants nés avec un poids excessif pour l'âge gestationnel devrait, en théorie, permettre de réduire le risque de complications obstétricales liées à la macrosomie du nouveau-né.

Il convient toutefois de souligner qu'en limitant les analyses aux seules femmes du groupe intervention respectant strictement le programme de conseils intensifiés (mais elles n'étaient que 55 dans ce cas), le risque de DG est alors plus faible, mais non significativement, que dans le groupe standard (27,3 % vs 33,0 %, respectivement) et, de même, la proportion de nouveau-nés ayant un poids de naissance excessif pour l'âge gestationnel est nettement et significativement plus faible (7,3 % vs 19,5 %, respectivement ;  $p = 0,03$ ). Il est donc possible que l'absence de bénéfice apparent des modifications du mode de vie sur le risque de DG ne soit, dans cette étude, que le reflet du nombre insuffisant de femmes incluses. En effet, une méta-analyse récente, portant sur la pratique régulière d'une activité physique dans les mois précédant la grossesse (évaluant 34929 femmes) ou dans les premiers mois de celle-ci (évaluant 4401 femmes) a conclu à un effet protecteur, réduisant globalement le risque de DG de 55 % en cas d'activité physique régulière avant la grossesse et de 24 % lorsqu'elle est pratiquée durant les premiers mois de la grossesse (38).

Boris Hansel a publié en 2015 un article sur l'efficacité d'un accompagnement nutritionnel chez les femmes en surpoids ou obèses pour prévenir le diabète gestationnel et la macrosomie.

Aux Etats Unis, la moitié des femmes enceintes débutent la grossesse avec un IMC  $\geq 25$ , ce qui les expose à des complications gravidiques et dans le post-partum. Ces risques comportent notamment la survenue d'un diabète gestationnel, d'une pré-éclampsie et d'une macrosomie fœtale. Des études observationnelles ont montré qu'une prise de poids conforme aux recommandations de l'IOM (Institute Of Medicine) est associée à une protection vis-à-vis de ces complications materno-fœtales. Des essais cliniques sur des petits effectifs ont montré qu'il est possible de limiter la prise pondérale des femmes enceintes par une intervention nutritionnelle, mais l'effet d'une telle intervention sur les événements cliniques périnataux et la survenue d'un diabète gestationnel est peu documenté.

Dodd *et al.* ont conduit une étude randomisée pour examiner l'impact d'un suivi nutritionnel sur la survenue des complications gestationnelles de l'excès pondéral. Des femmes en surpoids ou obèses ont été incluses entre la 10<sup>ème</sup> et la 20<sup>ème</sup> semaine de grossesse (n=2152). Pour être éligibles, elles devaient être indemnes de diabète à leur inclusion. Un accompagnement nutritionnel était proposé aux femmes du groupe «intervention» (n=1075). Au cours des deux premières semaines, une évaluation des apports alimentaires et de l'activité physique était réalisée par un diététicien. Il en découlait un plan alimentaire et d'activité physique personnalisé. Des conseils pratiques étaient prodigués pour aider au changement de comportement. Les femmes étaient encouragées à déterminer les barrières au changement et elles bénéficiaient d'une aide individuelle pour les surmonter. L'accompagnement nutritionnel initial était renforcé par l'intervention du diététicien à 28 semaines de grossesse ainsi que par des échanges téléphoniques avec un soignant à 22, 24 et 32 semaines et une consultation en face à face à 36 semaines. Les conseils étaient conformes aux recommandations nutritionnelles australiennes mettant en avant une alimentation équilibrée (2 fruits/j, 3 légumes/j, 3 produits laitiers/j, consommation suffisante de fibres...).

Les sujets du groupe témoin (n=1067) étaient suivis de façon habituelle, sans accompagnement nutritionnel particulier. L'IMC était en moyenne de 31 kg/m<sup>2</sup> (42,1% de femmes en surpoids et 57,9% de volontaires obèses). Le critère de jugement principal était l'incidence de la macrosomie, définie par un poids de naissance > 90ème percentile pour l'âge gestationnel et le sexe. L'effet de l'intervention n'a pas été significatif pour ce critère. Ainsi, ce sont respectivement 19% et 21% des nouveaux nés qui avaient un poids trop élevé pour le terme dans les groupes «intervention» et «témoin» (p=0,24 pour la différence entre les deux valeurs). Il n'y a pas eu non plus de différence significative entre les groupes en ce qui concerne l'incidence du diabète gestationnel (l'un des critères secondaires de jugement), qui a touché 14% des femmes du «groupe intervention» et 11% des témoins. De même, la survenue des autres complications maternelles ou fœtales, en particulier, l'hypertension gravidique et la pré-éclampsie, l'accouchement prématuré, les hypoglycémies néonatales n'a pas été réduite par l'intervention nutritionnelle. Le seul effet positif constaté est une diminution du risque de macrosomie défini a priori par un poids de naissance supérieur à 4 kg (15 % des nouveaux nés dans le groupe «intervention» vs 19 % chez les témoins, p=0,03). Les analyses post-hoc montrent que l'évolution pondérale n'était pas différente entre les groupes : prise de 9,39 kg (5,74) dans le groupe «intervention» et +9,44 kg (5,77) chez les témoins (p=0,89). De même, l'accompagnement nutritionnel n'a pas réduit le risque de prise de poids excessive (supérieure aux recommandations de l'IOM).



Cet essai est la plus vaste étude évaluant l'effet d'une prise en charge nutritionnelle anténatale sur le risque de complications materno-fœtales. Ses spécificités méthodologiques (mesures objectives du poids, taille de l'échantillon et donc puissance de l'analyse, évaluations en aveugle des événements, peu de critères d'exclusion) sont ses forces principales, mais les résultats principaux sont négatifs. On peut arguer que l'intervention nutritionnelle n'a pas été assez ambitieuse et que les auteurs auraient dû mettre en place un suivi plus intensif dans le groupe «intervention». Toutefois, le nombre de contacts (3 appels téléphoniques et 3 consultations en face à face) avec un soignant était similaire à celui de la plupart des essais antérieurs (3 à 6 rendez-vous) et les modalités de l'accompagnement nutritionnel semblent conformes à ce qui est faisable dans la pratique, un suivi plus intense étant peu réaliste à grande échelle.

On peut aussi reprocher à cette étude d'avoir peu mis l'accent sur la pratique d'activité physique au cours de la grossesse. Peut-être, une prescription précise d'exercices physiques aurait-elle aidé à lutter contre l'insulinorésistance et donc à la survenue d'un diabète gestationnel et d'une macrosomie fœtale ?

Néanmoins, et même s'il s'agit d'un résultat «secondaire», peut être lié au hasard, il faut souligner l'impact de l'intervention nutritionnelle sur le risque de macrosomie définie par un poids > 4 kg. Si ce résultat était confirmé, il pourrait témoigner de l'intérêt de l'intervention nutritionnelle, même sans perte de poids de la mère, pour prévenir l'obésité de l'enfant car un poids à la naissance > 4 kg est associé à un doublement de l'incidence de l'obésité à 4 ans et au-delà.

En pratique, il reste du chemin à parcourir pour déterminer la méthode efficace et réaliste pour prévenir le diabète gestationnel, la macrosomie et les complications materno-fœtales chez la femme obèse. Des études sont en cours avec la metformine mais même en cas de résultats positifs, des approches hygiéno-diététiques mettant davantage l'accent sur l'activité physique et utilisant les nouvelles technologies (SMS, e-coaching, outils connectés...) mériteraient d'être évaluées (39).

### **3.10.2. Prévention du diabète DT2 chez les femmes ayant eu un DG**

Un article portant sur la prévention du diabète chez les femmes ayant des antécédents de diabète gestationnel a été publié dans le Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism en décembre 2008.

L'étude « Diabetes Prevention Program (DPP) », menée aux Etats-Unis pour évaluer l'effet préventif d'une modification intensive du style de vie (diététique visant à une réduction pondérale et activité physique hebdomadaire d'au moins 150 minutes) ou d'un traitement par metformine (avec mode de vie et activité habituelle) vs un groupe témoin sans intervention (groupe « placebo »), chez 3234 adultes ayant une intolérance au glucose confirmée et donc à haut risque de DT2, avait montré que des modifications intensives du style de vie (groupe « intervention intensive ») ou un traitement par metformine (850 mg 2 fois/jour) permettait de retarder ou prévenir l'apparition d'un DT2, l'incidence du DT2 étant réduite de 58 % pour le groupe « intervention massive » vs le groupe « placebo », de 31 % pour le groupe metformine vs le groupe « placebo » et de 39 % pour le groupe « intervention massive » vs le groupe metformine, soit une incidence cumulée estimée de développer un DT2 à 3 ans de 28,9 % (groupe « placebo »), de 21,7 % (groupe metformine) et de 14,4 % (groupe « intervention massive ») (DPP, New England Journal of Medicine, 2002).

L'étude DPP avait inclus 2190 femmes et cette analyse a porté sur les femmes incluses dans l'étude qui avaient eu au moins un enfant vivant à la naissance, soit 350 femmes ayant présenté un DG et 1416 femmes sans antécédent de DG. Au cours du suivi, chez les femmes randomisées au groupe « placebo », l'incidence d'apparition d'un DT2 chez celles avec antécédent de DG a été de 38 %, une incidence de 71 % supérieure à celles n'ayant pas d'antécédent de DG. Chez les femmes avec antécédent de DG randomisées au groupe « intervention intensive » et au groupe « metformine », la réduction de l'incidence du DT2 a été d'environ 50 % par rapport au groupe « placebo », et supérieure à la réduction de l'incidence du DT2 observée chez les femmes sans antécédents de DG des groupes « intervention intensive » (réduction de 49 %) et « metformine » (réduction de 14 %).

La conclusion des auteurs est que des modifications intensives du style de vie et la metformine sont très efficaces pour prévenir ou retarder l'apparition d'un DT2 chez des femmes à haut risque de DT2 et que ces données prospectives suggèrent qu'un traitement préventif par la metformine serait plus efficace chez les femmes avec des antécédents de DG que chez celles sans antécédents de DG. L'éditorial qui accompagne cet article souligne l'importance de la prévention de l'apparition d'un DT2 chez les femmes ayant présenté un DG, par une information sur le risque de DT2, un suivi à long terme comportant la recherche d'anomalies de la tolérance au glucose par une glycémie à jeun et 2 heures après HGPO (6 à 12 semaines après l'accouchement, puis tous les 3 ans) et la mise en place de mesures hygiéno-diététiques renforcées, particulièrement chez les femmes en surpoids et/ou avec des antécédents familiaux de diabète et/ou d'autres facteurs de risque de diabète (8).

Le DG doit être considéré comme un marqueur de risque du DT2. Ceci doit inciter à proposer des stratégies d'intervention qui soient bénéfiques pour ces femmes mais également pour ces enfants. Ceci rentre exactement dans la mission de prévention du diabète. La population de femmes ayant fait un DG est finalement la seule population dont on a bien identifié le risque de DT2 à long terme. Les études de prévention sont efficaces. Il convient de déterminer comment ces mesures peuvent être appliquées à cette population alors que l'enfant est bien portant et que la notion de risque n'est pas un facteur de motivation. L'étude DIAGEST 3, programme de prévention pendant 3 ans par la diététique et l'activité physique dans une population ayant eu un DG, est en cours d'analyse et devrait pouvoir, au moins partiellement répondre à ces questions (4).

Bao W *et al.* ont utilisé les données de l'étude prospective Nurses Health Study (116 671 infirmières des États-Unis suivies depuis 1989). Leur étude a porté sur 4 554 femmes ayant présenté un diabète gestationnel ; un diabète de type 2 est apparu chez 635 d'entre elles. Chez ces femmes, un accroissement équivalent à 100 minutes d'activité physique modérée par semaine était associé à une diminution de 9 % du risque de diabète de type 2 (RR 0,91 ; 0,88-0,94) ; cette association demeure significative après ajustement pour l'IMC (RR 0,95 ; 0,92-0,99). Par rapport aux femmes dont l'activité physique était stable au fil des années, chez celles dont l'activité physique s'accroissait de l'équivalent de 150 mn d'activité physique modérée par semaine, le risque de diabète de type 2 était diminué de 47 % (RR 0,53 ; 0,38- 0,75) ; après ajustement pour l'IMC : RR 0,70 ; 0,48-1,00. Les auteurs ont également calculé l'association entre le nombre d'heures passées devant un écran de télévision et le risque de diabète de type 2 ; par rapport aux femmes qui y passent moins de 6 heures par semaine, les risques relatifs étaient respectivement de 1,28 (1,04-1,59), 1,41 (1,11-1,79), et 1,77 (1,28-2,45) pour 6 à 10 heures, 11 à 20 heures et plus de 20 heures (40).

Un article a été publié sur la prévention du DT2 chez des femmes ayant présenté un DG par l'allaitement.

Les bienfaits du lait maternel sur la santé future de l'enfant ne sont plus à démontrer, mais l'allaitement pourrait également avoir des effets bénéfiques sur la santé de la mère. Plusieurs études de cohorte ont ainsi montré une association inverse entre la durée de l'allaitement et l'incidence du diabète de type 2, de l'hypertension artérielle des dyslipidémies et des maladies cardiovasculaires.

La survenue d'un diabète gestationnel est un facteur de risque majeur d'apparition ultérieure d'un diabète de type 2. Chez les femmes ayant présenté un diabète gestationnel, il a été montré que l'allaitement est associé à une amélioration plus marquée de la sensibilité à l'insuline et de la tolérance au glucose dans les 3 mois suivant l'accouchement. Ces effets métaboliques favorables se prolongent-ils au-delà de la période du post-partum et sont-ils associés à une diminution de l'incidence du diabète de type 2 à long terme ?

Afin d'apporter des éléments de réponse à cette question, Ziegler et al. ont analysé le devenir de 304 femmes ayant présenté un diabète gestationnel entre 1989 et 1999 et suivies jusqu'à 19 ans au sein d'une étude épidémiologique prospective allemande (German GDM Study). A l'aide de mesures répétées au cours du suivi de la glycémie à jeun et post-charge, un diagnostic de diabète a pu être porté chez 147 de ces 304 patientes, avec un délai médian d'apparition de 7,9 ans. Parmi les facteurs de risque de survenue d'un diabète, on retrouvait de façon attendue un indice de masse corporelle  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, le recours à l'insuline pour traiter le diabète gestationnel ou la présence d'anticorps anti-îlots de Langerhans. Les données concernant l'allaitement n'étaient disponibles que chez 264 patientes, parmi lesquelles 201 ont allaité au moins une fois (76%) et 109 (41%) ont allaité plus de trois mois.

Chez les femmes ne présentant pas de stigmates d'auto-immunité pancréatique, l'allaitement était associé à un allongement très significatif du délai médian d'apparition du diabète (12,2 ans versus 2,2 ans) et la durée de la période d'allaitement était inversement corrélée au risque de diabète ultérieur. En analyse multi-variée et après ajustement pour les principaux facteurs confondants, les femmes ayant allaité plus de 3 mois avaient une diminution de près de 50% du risque de survenue d'un diabète au cours du suivi (HR0, 55 [IC95% 0,35-0,85],  $p=0,009$ ), avec un délai médian d'apparition de 18,2 ans.

Ces résultats sont intéressants puisqu'ils confirment sur une longue période de suivi, rythmé par des HGPO régulières, l'association entre allaitement et amélioration de la tolérance au glucose déjà observée à court terme dans le post-partum, avec un effet protecteur sur le risque de diabète proportionnel à la durée de l'allaitement. Même si cette association persistait après divers ajustements, on doit malgré tout souligner que la durée moyenne de l'allaitement était significativement plus courte chez les obèses (5 semaines vs 12 semaines) et chez les femmes dont le diabète gestationnel nécessitait un traitement par insuline (5 semaines vs 12 semaines), deux facteurs de risque classiques de survenue d'un authentique diabète dans les suites d'un diabète gestationnel. Il faut par ailleurs se garder d'affirmer sur la base des conclusions de ce travail que l'allaitement constitue un facteur protecteur avéré sur le risque de développer un diabète de type 2 après diabète gestationnel dans la mesure où il existe sans doute des facteurs confondants liés au mode de vie, à l'alimentation, ou à l'activité physique que l'on imagine volontiers plus favorables chez les femmes ayant allaité. C'est ainsi la capacité ou la volonté d'allaiter et d'allaiter longtemps qui seraient prédictives d'un effet favorable à long terme plus que l'allaitement per se. Il existe toutefois dans la littérature quelques arguments pouvant laisser supposer un possible effet favorable direct de l'allaitement via une modification de la sécrétion de la ghréline ou du peptide YY et/ou une diminution de l'adiposité viscérale (41).

Un travail récent a montré que la troglitazone réduirait fortement (de moitié) l'incidence du diabète de type 2 après DG, dans une population latino-américaine (à forte prévalence de diabète) (28).

### **3.10.3. Prévention des éventuelles complications chez les enfants**

Danièle Dubois-Laforgue a publié un article sur l'exposition fœtale à la metformine, basé sur l'étude de Greg *et al.*

L'impact du statut nutritionnel sur le développement des cellules  $\beta$  pancréatiques est démontré chez l'animal. Chez l'homme, l'augmentation du risque de diabète chez les enfants exposés à la malnutrition durant la vie fœtale plaide également pour un rôle important du statut nutritionnel dans la programmation des cellules  $\beta$ . Néanmoins, les mécanismes impliqués restent mal connus. Une cible potentielle est le «sensor nutritionnel» mTOR (*mammalian target of rapamycin*), une enzyme kinase comportant 2 complexes, mTORC1 et mTORC2. L'isoforme mTORC1, qui régule la masse et la fonction  $\beta$  cellulaire, est particulièrement intéressante car inhibée par la metformine via l'AMP kinase. Chez la souris, le développement pancréatique débute au stade embryonnaire e8.5. Les cellules pancréatiques duodénales issues de l'endoderme expriment alors le facteur de transcription PDX1 (*pancreatic and duodenal homeobox 1*), utilisé comme marqueur des cellules progénitrices de l'ensemble des cellules pancréatiques (ductulaires, acinaires et insulaires). L'expression ultérieure de la neurogénine 3 (NGN3), au stade e13.5-e15 signe la différenciation de ces cellules multipotentes en cellules endocrines, lesquelles, sous l'action d'autres facteurs de transcription, se différencieront à leur tour en cellules  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$  et PP.

Alors que l'utilisation de la metformine au cours de la grossesse est actuellement source de débats, notamment en ce qui concerne ses effets métaboliques potentiels (délétères ou bénéfiques) chez le fœtus, Gregg B *et al.* ont ici étudié l'impact de la metformine, *in vitro* et *in vivo*, sur la croissance du pancréas fœtal chez l'animal.

Dans un premier temps, des rudiments pancréatiques issus d'embryons de souris CD-1 prélevés à e.13 ont été cultivés en l'absence et en présence de metformine (2 mol/l) pendant 72 h. L'exposition à la metformine était associée à une augmentation de taille des bourgeons pancréatiques, liée à une augmentation du nombre des cellules progénitrices PDX-1+ et des cellules mésenchymateuses, dont le taux de prolifération était augmenté. A l'inverse, la fraction de cellules NGN3+ était diminuée, sans altération du taux de prolifération.

Des résultats similaires à ceux obtenus avec la metformine étaient observés lorsque les rudiments pancréatiques étaient exposés à un activateur direct de l'AMPK (AICAR).

Dans un second temps, l'effet de la metformine sur le développement embryonnaire pancréatique a été étudié *in vivo*, chez des souris traitées par metformine du 1<sup>er</sup> jour de la gestation à la délivrance, à des doses permettant d'obtenir des taux plasmatiques considérés comme thérapeutiques chez l'homme (0,03 mM). La prise de poids et les glycémies durant la gestation étaient identiques chez les souris traitées et non traitées. Le poids de naissance des souriceaux n'était pas affecté par l'exposition à la metformine, mais les glycémies à J1 étaient significativement plus basses (3 vs 4 mM) chez les nouveau-nés issus des souris traitées. Leur metforminémie à la naissance était à la limite inférieure des valeurs thérapeutiques. L'étude histologique des bourgeons pancréatiques prélevés à e14 montrait une augmentation de taille et une augmentation du nombre de cellules PDX-1+ et NGN3+ chez les embryons exposés à la metformine, ainsi qu'une augmentation du marquage pour p-S6, cofacteur de mTORC1. A l'inverse de ce qui était observé *in vitro*, le taux de prolifération des progénitrices PDX-1+ et le nombre des cellules mésenchymateuses n'étaient pas influencés par le traitement. A la naissance, les pancréas des souris exposées à la metformine durant la gestation étaient de taille comparable à ceux des souris non exposées, comportaient une fraction significativement plus importante de cellules  $\beta$ , alors que leur taux de prolifération était identique.



Cette étude montre que la metformine est susceptible de moduler le programme de développement pancréatique, induisant durant la vie embryonnaire une augmentation du nombre de cellules progénitrices PDX-1+ et de la lignée endocrine NGN3+, résultant à la naissance en une augmentation de la fraction des cellules  $\beta$ . L'effet à long terme sur la descendance n'a cependant pas été étudié. Dans ce cadre, une étude récente a montré chez la souris que le traitement par metformine durant la gestation était associé, chez la descendance lorsque soumise à un régime riche en graisses, à une dysrégulation glycémique apparaissant à la 10<sup>ème</sup> semaine de vie. Par ailleurs, les mécanismes impliqués dans la croissance des cellules  $\beta$  induite par la metformine restent à préciser: les données obtenues ici suggèrent de manière paradoxale *in vitro* et en aigu l'intervention de la voie de l'AMPK, et *in vivo* et en chronique, une activation de mTORC1, considérée habituellement comme une cible négative de la metformine.

Concernant le poids à la naissance, les données de plusieurs études sont plus hétérogènes, mais plutôt en faveur de valeurs moindres chez les enfants exposés à la metformine durant la grossesse. A plus long terme (2 ans d'âge), l'étude MIG-TOFU suggère un profil pondéral bénéfique chez les enfants issus de mères traitées pour un DG par metformine *versus* insuline, avec à masse grasse totale identique, une augmentation de la graisse sous-cutanée, suggérant une moindre proportion de graisse viscérale. Une 2<sup>ème</sup> étude prospective montre que les enfants exposés *in utero* à la metformine présentent à un âge de 18 mois une taille et un poids plus élevés, mais avec un index pondéral identique, comparés aux enfants issus de mères traitées par insuline pour un DG. Les effets d'une exposition fœtale précoce (en péri-conceptionnel) à la metformine a été peu étudiée à long terme (on sait toutefois que la metformine n'est pas tératogène). Dans un essai, comparant 109 enfants issus de femmes traitées par metformine en pré-conceptionnel et jusqu'à l'accouchement (dans le cadre d'une polykystose ovarienne) et 206 enfants issus de femmes de la population générale, le traitement par metformine était associé à l'âge de 18 mois, à un poids plus bas chez les garçons. Le métabolisme glucidique et les index de sensibilité/sécrétion insulinaire, non analysés dans ces études, mériteraient de l'être, afin d'appréhender l'impact métabolique de l'exposition fœtale précoce et tardive à la metformine.

En conclusion, si l'on en extrapole ces résultats à l'espèce humaine, cette étude suggère que la metformine, administrée dès le début de la grossesse, pourrait avoir un effet bénéfique sur la masse  $\beta$  du pancréas de l'enfant. Si cette hypothèse se confirme, la metformine serait un traitement particulièrement indiqué chez les patientes présentant un diabète pré-gestationnel. Les conséquences métaboliques à moyen et long terme d'une exposition fœtale à la metformine restent néanmoins à définir (34).

### 3.11. Synthèse

Les recommandations actuelles de traitement de DG se limitent à une surveillance, une prise en charge diététique, une activité physique avec, éventuellement, l'ajout d'insuline en cas de contrôle glycémique insuffisant.

Les effets à long terme de la metformine et des autres ADO sur l'enfant sont insuffisamment évalués et ils sont actuellement non recommandés dans le traitement du DG.

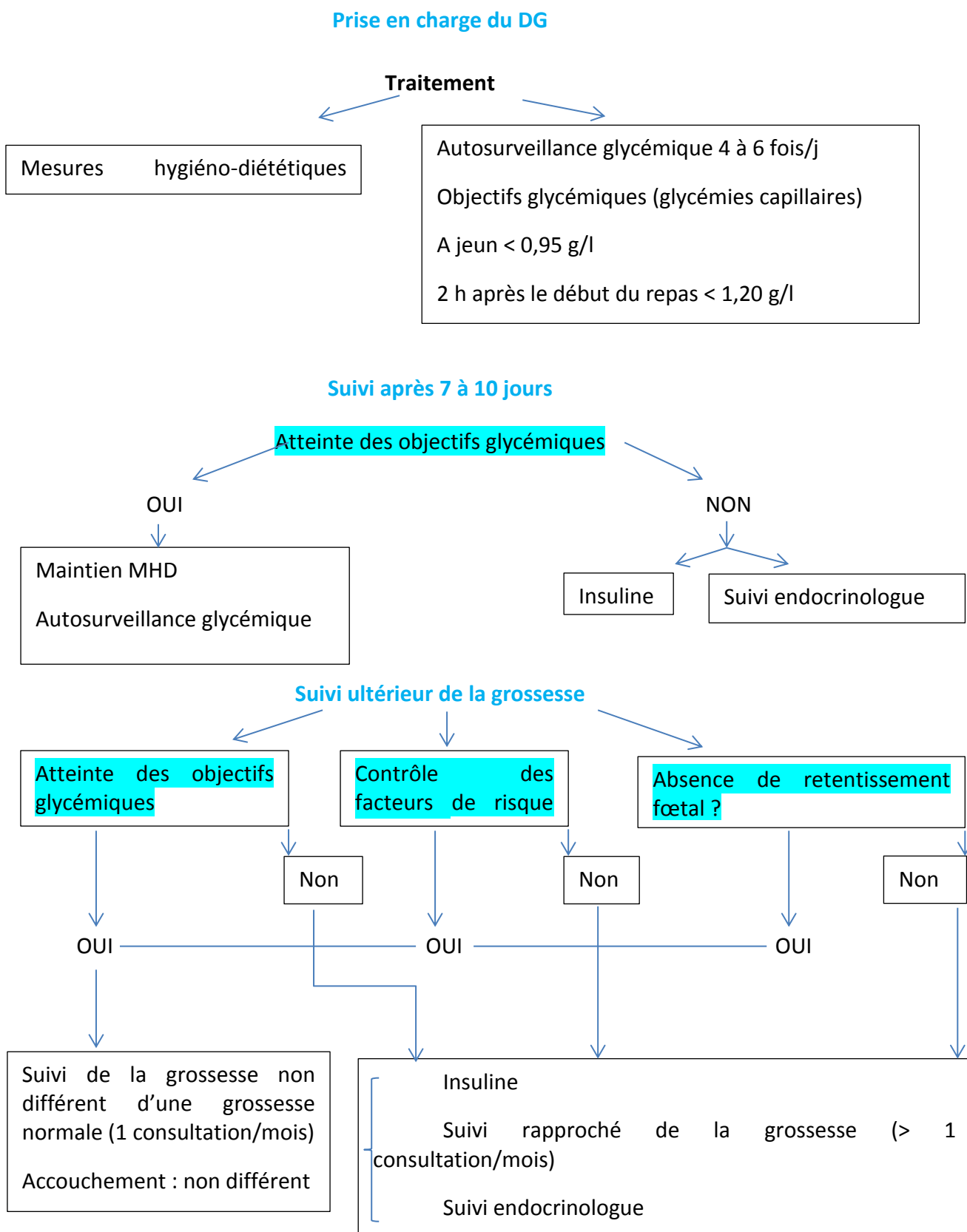
Le traitement du DG peut être appliqué en ambulatoire jusqu'à l'accouchement, sous réserve d'un accord local entre médecins généralistes, endocrino-diabétologues, gynécologues-obstétriciens, sage-femmes, infirmières, pharmaciens, diététiciens, etc..., et nécessite la participation de tous ces acteurs de santé.

La HAS conseille que cet accord soit formalisé par un protocole pluriprofessionnel précisant les interventions de chacun, les modes de coordination entre les professionnels impliqués, les intervalles entre les rendez-vous de surveillance et les indications d'hospitalisation. Le protocole doit intégrer les modalités de suivi après l'accouchement et la prévention du DT2.

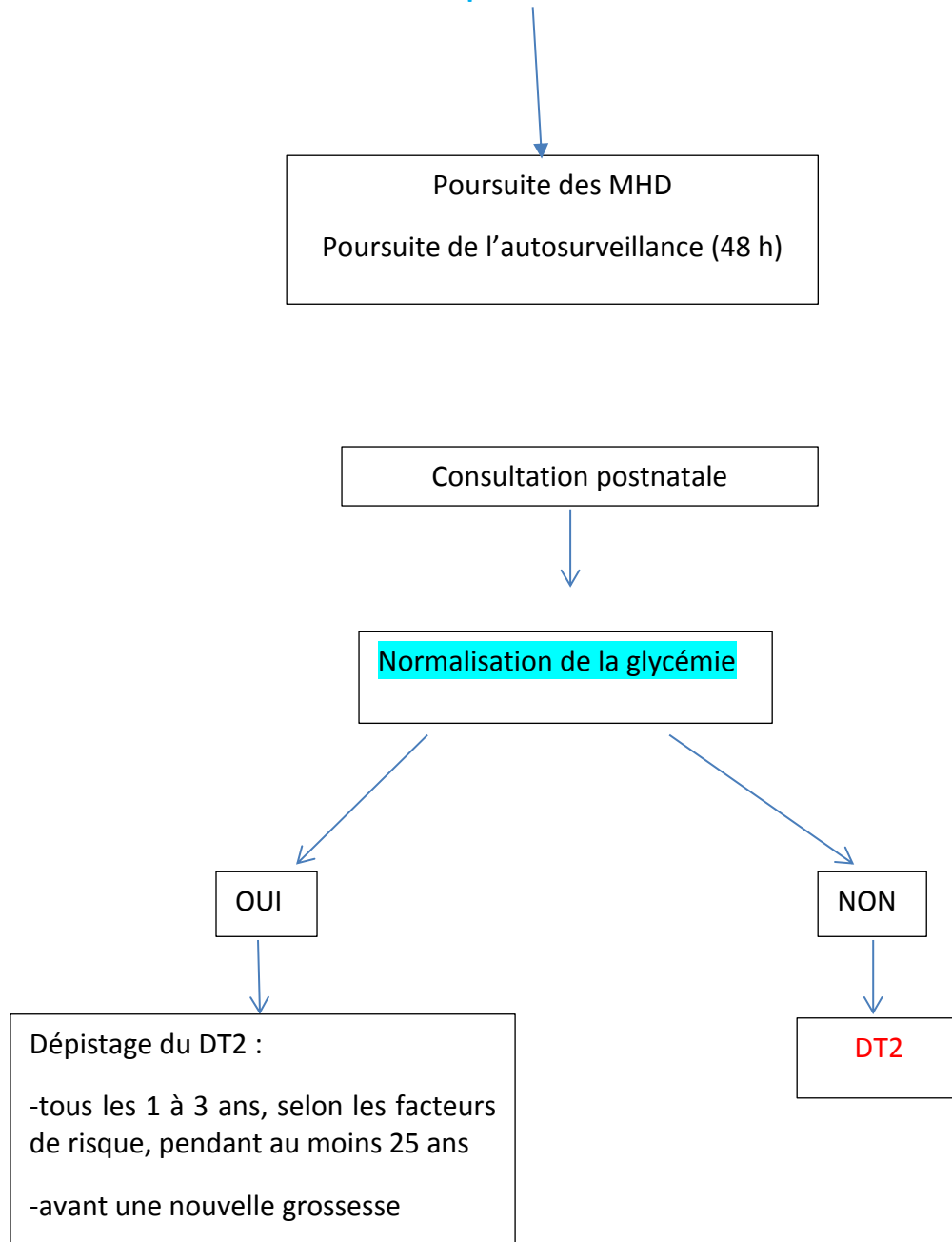
Le suivi par endocrino-diabétologue peut être envisagé dès le diagnostic du DG et doit être réalisé lorsque l'insulinothérapie est envisagée.

Le DG est un facteur prédictif fort de DT2 et il doit inciter à une sensibilisation particulière des patientes pour un mode de vie sain, un bon contrôle pondéral et un suivi structuré.

Figure 5 : Synthèse de la prise en charge du DG



## Suivi après l'accouchement



# Conclusion

---

**Le DG est une complication qui survient chez un nombre de plus en plus important de femmes enceintes.**

A court terme le DG est associé à un ensemble de complications materno-fœtales dont les plus importantes cliniquement sont celles associées à la macrosomie et aux troubles métaboliques néonataux.

A long terme, les femmes ayant eu un DG ont un risque important de développer un diabète de type 2.

Le dépistage et la prise en charge du diabète gestationnel présente donc le double intérêt de permettre une prévention efficace des complications périnatales et de les réduire, et de repérer les patientes à risque de développer un diabète de type 2 dans le futur, afin de les surveiller et de permettre une prévention précoce du DT2 et de ses complications.

L'étude HAPO a montré une corrélation linéaire et positive entre l'hyperglycémie maternelle et les complications périnatales.

Un consensus international sur les modalités de dépistage et de diagnostic du DG a été proposé par un groupe d'experts internationaux (l'IADPSG) et ces recommandations ont été notamment retenues en France par la CNGOF et la SFD.

Les recommandations publiées par l'IADPSG ont permis d'uniformiser les modalités de dépistage et de diagnostic du DG. Ceci a permis de clarifier la prise en charge qui dépendait au préalable de recommandations très différentes d'un pays à un autre, avec des conduites à tenir très variées.

Des études ont confirmé le bénéfice de la prise en charge intensive sur le plan diabétologique, au moins en ce qui concerne certaines complications materno-fœtales à court terme, mais ont également démontré un bénéfice thérapeutique dans les formes de DG modérées.

**Au vu des données récentes de la littérature, l'intérêt du dépistage du DG et sa prise en charge active durant la grossesse et à long terme est devenu incontournable.**

Certains sujets demeurent à controverse :

-les questions sur le dépistage systématique ou ciblé du DG et les critères diagnostiques définis par l'IADPSG pour certaines sociétés savantes et dans certains pays.

-la sécurité d'emploi de certaines insulines analogues et les ADO durant la grossesse. Seuls des essais cliniques randomisés et de grande envergure pourront répondre à ces incertitudes et améliorer la prise en charge du DG.

-se pose aussi la question du bénéfice du traitement au cours de la grossesse sur le risque à long terme pour la mère de développer un DT2.

Il est fondamental de repérer les femmes avec un DT2 méconnu dès le début de la grossesse en raison du pronostic materno-fœtal associé, et plus particulièrement du risque de malformations congénitales qui reste élevé en cas de DT2.

Il faut poursuivre les études sur le plan thérapeutique : diététique, exercice physique et autres alternatives thérapeutiques.

Il est important de continuer à suivre les femmes ayant eu un DG afin de prévenir le risque ultérieur d'apparition d'un DT2 et de continuer à mener des études sur les stratégies de prévention du DT2 dans cette population de femmes à risque.

De plus, les professionnels de santé sont confrontés à la prise en charge de l'obésité au cours de la grossesse, obésité qui est en augmentation, et on sait que obésité et hyperglycémie sont intimement liées.

Les nouvelles modalités proposées par l'IADPSG et retenues par la plupart des sociétés savantes, aboutissent à une augmentation de la prévalence du DG, avec tout ce que cela implique en termes d'investissement humain des équipes soignantes de diabétologie et de gynécologie-obstétrique, ainsi que des autres professionnels de santé (sage-femmes, infirmiers, pharmaciens, diététiciens, etc...) et d'investissement financier des pouvoirs publics. Le rapport coût-efficacité doit être évalué, non seulement sur la base d'une réduction des complications périnatales, mais également en prenant en compte le bénéfice de la prévention et de prise en charge précoce du diabète dans la population.

Enfin, tout ceci implique de poursuivre et d'intensifier l'étroite collaboration entre les différents professionnels de santé, afin de permettre un dépistage précoce du DG, une prise en charge thérapeutique adéquate et une prévention des complications materno-fœtales à court et long termes.



# Annexes

## ANNEXE 1 : ASSOCIATIONS ENTRE DIABETE GESTATIONNEL ET/OU INTOLERANCE AU GLUCOSE, HYPERTENSION GRAVIDIQUE, PRE-ECLAMPSIE ET ECLAMPSIE

Étude	Type d'étude	Critères de jugement	Résultats	Commentaires
Vatten et al. (2004)	Enquête transversale à visée descriptive (série de cas) Population d'étude constituée à partir des données du registre des naissances de Norvège (> 99 % des naissances totales)	<p><b>Pré-éclampsie (PE)</b></p> <p>- avant terme (&lt;37 SG*) - à terme (≥37 SG*)</p> <p><i>définie par une PA ≥ 140/90 mmHg après la 20<sup>e</sup> SG et une élévation de la systolique ≥ 30 mmHg ou de la diastolique ≥ 15 mmHg, par rapport à une valeur antérieure à la 20<sup>e</sup> SG*</i></p> <p><b>Diabète gestationnel (DG)</b></p> <p><i>donnée déclarative à partir du dossier médical standardisé</i></p>	<p><b>Prévalence du diabète gestationnel chez les cas</b></p> <p>- PE avant terme = 3,3 % ; IC 95 %** = [2,9 ; 3,7]</p> <p>- PE à terme = 1,1 % IC 95 %** = [0,97 ; 1,18]</p>	<p><b>Pas de donnée sur la prévalence du DG en population (registre)</b></p> <p><b>Biais de classement probable</b> Cas de DG définis à partir de données déclaratives ⇒ variabilité des cas</p> <p><b>Biais de sélection ?</b> Le statut pour la pré-éclampsie a été défini pour 92,1 % des naissances enregistrées.</p>

\* semaine de gestation ; \*\* intervalles de confiance calculés à partir des effectifs mentionnés dans l'article ; † OR ajustés sur l'âge maternel et l'ensemble des autres facteurs associés à la PE.

Étude	Type d'étude	Critères de jugement	Résultats	Commentaires
<b>Ostlund et al. (2004)</b>	<p><b>Enquête transversale à visée étiologique</b></p> <p>Population d'étude constituée à partir des données du <b>registre</b> des naissances de Suède (&gt; 99 % des naissances totales)</p> <p>Exclusion des femmes ayant un diabète avant la grossesse (selon la CIM-9) et des grossesses multiples</p>	<p><b>Diabète gestationnel (DG)</b></p> <p><b>Pré-éclampsie (PE)</b></p> <p><b>Définitions des maladies</b> selon la classification internationale des maladies (CIM-9)</p>	<p><b>Facteurs associés à la PE (OR<sup>†</sup> [IC 95 %])</b></p> <p><b>- DG</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ OR<sup>†</sup> = 1,61 [1,39 – 1,86]</li> </ul> <p><b>- Parité</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 1 : OR<sup>†</sup> = 2,94 [2,83 – 3,07]</li> <li>○ 2-3 : - (référence)</li> <li>○ 4 : OR<sup>†</sup> = 0,92 [0,84 – 1,01]</li> </ul> <p><b>- Consommation de tabac</b> (nb cig/j)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 0 : - (référence)</li> <li>○ 1-9 : OR<sup>†</sup> = 0,60 [0,57 – 0,65]</li> <li>○ ≥ 10 : OR<sup>†</sup> = 0,53 [0,48 – 0,58]</li> </ul> <p><b>- Antécédents d'hypertension</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ OR<sup>†</sup> = 2,00 [1,80 – 2,23]</li> </ul> <p><b>- Antécédents de maladie rénale</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ OR<sup>†</sup> = 2,10 [1,76 – 2,50]</li> </ul> <p><b>- IMC avant la grossesse</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ OR<sup>†</sup> = 1,10 [1,09 – 1,10]</li> </ul> <p><i>OR associé à l'augmentation de l'IMC d'1 unité (suppose une relation linéaire)</i></p>	<p><b>Biais de classement possible</b></p> <p>Définition CIM-9 ⇒ variabilité des cas</p> <p><b>Biais de sélection possible</b></p> <p>Données incomplètes (IMC) ⇔ analyse sur 81,5 % de l'effectif total (n = 430 852)</p> <p>Aucune information sur le statut des femmes non incluses pour le DG et la PE</p> <p><b>Cette étude est très intéressante pour l'analyse de l'effet de l'âge à la fois sur le DG et la PE :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- l'âge est un FDR de DG</li> <li>- il pourrait être un FDR de PE aux 2 extrêmes (effet en u) avec un minimum pour la tranche d'âge des 30-34 ans</li> </ul>

\* semaine de gestation ; \*\* intervalles de confiance calculés à partir des effectifs mentionnés dans l'article ; <sup>†</sup> OR ajustés sur l'âge maternel et l'ensemble des autres facteurs associés à la PE.

Étude	Type d'étude	Critères de jugement	Résultats	Commentaires
Jacobs et al. (2003)	<p><b>Enquête transversale à visée étiologique</b></p> <p>Population d'étude constituée à partir des données du <b>registre</b> des naissances* du sud australien</p> <p>Exclusion des grossesses multiples (n = ?) et des accouchements à domicile (n = 148)</p> <p>Exclusion des femmes pour lesquelles les données socio-démographiques et le statut pour les FDR analysés étaient manquants ? (n = ?)</p>	<p><b>Hypertension gravidique (HG)</b> PAS ≥ 140 mmHg et PAD ≥ 90 mmHg mesurées à au moins 2 reprises (espacées d'au moins 4 h) après la 20<sup>e</sup> semaine de grossesse ou PAS ≥ 170 mmHg et PAD ≥ 100 mmHg mesurées au moins 1 fois après la 20<sup>e</sup> semaine de grossesse ± protéinurie, œdèmes</p> <p><b>Antécédents d'hypertension (HTA)</b> Hypertension (cf. HG) avant la 20<sup>e</sup> semaine de grossesse</p> <p><b>Pré-éclampsie (PE)</b> HG + HTA</p> <p><b>Diabète gestationnel (DG)</b> <b>Non défini</b></p>	Résultats non reportés en raison de la mauvaise qualité méthodologique de l'article	<p><b>Pas de définition du diabète gestationnel</b></p> <p><b>Biais de sélection possible</b> Les informations données ne permettent pas de déterminer la représentativité de l'échantillon analysé (n = 70 386)</p> <p><b>Pas de prise en compte de l'IMC dans les analyses qui pourraient expliquer ou nuancer certains des résultats</b></p>

\* ne sont pas inclus dans ce registre les grossesses < 20 semaines et les poids de naissance < 400 g ; \*\* OR ajustés sur l'âge, le groupe ethnique, l'IMC, la parité et le suivi au cours de la grossesse.

Étude	Type d'étude	Critères de jugement	Résultats	Commentaires
<b>Bryson et al. (2003)</b>	<p><b>Enquête transversale à visée étiologique</b></p> <p>Population d'étude constituée à partir des données du <b>registre</b> des naissances de l'État de Washington (USA) (95 % des naissances totales)</p> <p>Exclusion des femmes ayant des antécédents d'HTA, de maladie rénale et de diabète avant la grossesse (selon la CIM-9)</p>	<p><b>Éclampsie (E)</b></p> <p><b>Pré-éclampsie sévère (PES)</b></p> <p><b>Pré-éclampsie modérée (PEM)</b></p> <p><b>Hypertension gravidique (HG)</b></p> <p><b>Diabète gestationnel (DG)</b></p> <p><i>Définitions des maladies selon la classification internationale des maladies (CIM-9)</i></p>	<p><b>Association avec le DG : OR** [IC 95 %]</b></p> <p>- E : 1,27 [0,52 ; 3,15]</p> <p>- PES : 1,53 [1,13 ; 2,06]</p> <p>- PEM : 1,50 [1,28 ; 1,76]</p> <p>- HG : 1,40 [1,23 ; 1,58]</p> <p><b>Interaction qualitative avec le groupe ethnique</b></p> <p>- <i>Caucasiennes</i></p> <p>o E + PES : 1,48 [1,06 ; 2,07]</p> <p>o PEM : 1,41 [1,18 ; 1,69]</p> <p>o HG : 1,30 [1,12 ; 1,50]</p> <p>- <i>Afro-américaines</i></p> <p>o E + PES : 3,91 [1,02 ; 14,91]</p> <p>o PEM : 3,38 [1,24 ; 9,14]</p> <p>o HG : 3,06 [1,46 ; 6,40]</p> <p>- <i>Hispaniques</i></p> <p>o E + PES : 2,72 [1,36 ; 5,43]</p> <p>o PEM : 2,37 [1,50 ; 3,76]</p> <p>o HG : 1,26 [0,73 ; 2,20]</p>	<p><b>Biais de classement possible</b></p> <p>Définition CIM-9 ⇒ variabilité des cas</p> <p><b>Biais de sélection probable</b></p> <p>Données incomplètes pour l'IMC : analyse sur 60 % de l'effectif total</p> <p><b>Pas d'ajustement sur certains facteurs de confusion</b></p> <p>(consommation de tabac)</p>

\* ne sont pas inclus dans ce registre les grossesses < 20 semaines et les poids de naissance < 400 g ; \*\* OR ajustés sur l'âge, le groupe ethnique, l'IMC, la parité et le suivi au cours de la grossesse.

Étude	Type d'étude	Critères de jugement	Résultats	Commentaires
<b>Vambergue et al. (2002)</b>	<p>Cas-témoins – DG / IG / pas d'intolérance au glucose</p> <p>Recrutement prospectif multicentrique.</p> <p>Modalités exactes non précisées</p>	<p><b>Diabète gestationnel (DG)</b></p> <p><b>Hyperglycémie gestationnelle modérée (IG)</b> Test de dépistage (O'Sullivan) entre la 24e et la 28e semaine de grossesse puis HGPO 100 g si glycémie <math>\geq 7,2</math> mmol/l (1,30 g/l) à 1 heure <b>DG</b> si 2 valeurs anormales après HGPO 100 g (critères de Carpenter et Coustan) <b>IG</b> si 1 valeur anormale après HGPO 100 g (critères de Carpenter et Coustan)</p> <p><b>Hypertension gravidique (HG)</b> PAD &gt; 85 mmHg mesurée à 2 reprises au cours de la grossesse</p> <p><b>Pré-éclampsie (PE)</b> = HG + protéinurie des 24 heures <math>\geq 500</math> mg</p>	<p><b>Taux de HG dans les 3 groupes</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- DG (n = 218) : 14,2 %</li> <li>- IG (n = 130) : 10,8 %</li> <li>- témoins (n = 108) : 4,6 % (p &lt; 0,001)</li> </ul> <p>Les 6 PE sont survenues chez des femmes du groupe DG</p> <p><b>Facteurs associés à l'HG (après ajustement)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- âge maternel élevé (l'inverse est observé avant ajustement)</li> <li>- primarité vs multiparité</li> <li>- antécédents de PE</li> <li>- IMC &gt; 27 kg/m<sup>2</sup></li> </ul> <p><b>Après ajustement, IG et DG n'étaient pas associés à l'HG mais il existait un gradient : OR = 1,89 (p = 0,25) pour IG et OR = 2,47 (p = 0,08) pour DG</b></p>	<p><b>Biais de sélection sur l'âge</b> les cas (DG et IG) étaient en moyenne significativement plus âgées que les femmes sans DG ni IG (pas de résultats sur d'autres données : parité, IMC...)</p> <p><b>Interaction qualitative probable</b> entre les différents facteurs de confusion sur le DG/IG d'une part et l'HG/PE d'autre part (en particulier l'âge) <i>Des résultats stratifiés par classe d'âge auraient été plus pertinents</i></p> <p><b>Suivi des femmes identique dans chaque groupe ?</b></p> <p><b>Puissance de l'étude insuffisante ?</b></p>

\* OR ajusté sur l'âge maternel, la date de survenue et la parité.

Étude	Type d'étude	Critères de jugement	Résultats	Commentaires
<b>Dukler et al. (2001)</b>	<p><b>Analyse principale</b></p> <p><b>Cas-témoins – PE / non PE</b></p> <p>-recrutement <b>rétrospectif</b></p> <p>-critères d'exclusion : données manquantes (5 % des cas et 3,7 % des témoins), suivi prénatal insuffisant (non défini)</p> <p><b>Analyse secondaire</b></p> <p><b>Série de cas</b></p> <p>Chez les cas (PE), analyse du risque de récurrence en fonction du statut pour le DG au cours de la première grossesse</p>	<p><b>Hypertension gravidique (HG)</b></p> <p>PAS <math>\geq</math> 140 mmHg et PAD <math>\geq</math> 90 mmHg mesurées au 2e trimestre de grossesse</p> <p><b>Pré-éclampsie (PE)</b></p> <p>= HG + protéinurie (bandelette positive à 2 reprises)</p> <p><i>modérée</i> : 90 mmHg &lt; PAD &lt; 110 mmHG</p> <p><i>sévère</i> : PAD &gt;110 mmHg</p> <p><b>Diabète gestationnel (DG)</b></p> <p>2 valeurs anormales (non définies) après test de charge en glucose (100 g ?) entre la 28e et la 32e semaine de grossesse ou valeur &gt; 200 mg/dl après test de dépistage (O'Sullivan ?)</p>	<p><b>Taux de DG dans les 2 groupes</b></p> <p>- PE (n = 380) : 5,8 %</p> <p>- sans PE (n = 385) : 0,3 % (<math>p &lt; 10^{-4}</math>)</p> <p>Facteurs associés à la récidive de PE au cours de grossesses ultérieures</p> <p>- âge maternel</p> <p>- date de survenue (PE) précoce</p> <p>- <b>diabète gestationnel : OR* = 3,71 ; IC 95 % = [1,45 – 9,53]</b></p> <p>- induction du travail</p> <p>- césarienne pour pré-éclampsie</p> <p>- score Apgar bas à 5 mn</p>	<p><b>Biais de sélection certain</b></p> <p>- <b>sur la durée de suivi</b></p> <p>Pour être incluses les primipares devaient être suivies au moins 10 ans</p> <p>- <b>sur l'âge</b></p> <p>Les femmes du groupe PE étaient en moyenne significativement plus âgées que les femmes sans PE (l'âge est classiquement décrit comme un facteur de risque de DG et un facteur protecteur de PE)</p>

\* OR ajusté sur l'âge maternel, la date de survenue et la parité.

Étude	Type d'étude	Critères de jugement	Résultats	Commentaires	
Sermer et al. (1995)	Étude <b>prospective</b> multicentrique (3 hôpitaux universitaires)  <b>Critères d'éligibilité</b> <b>(n = 14 007)</b> - ≥ 24 ans - pas d'antécédents personnels de diabète - 1er suivi avant la 24e semaine de grossesse - accouchement après la 28e semaine <b>Consentement (n = 4 274)</b> Taux de participation : 31 % <b>Critères d'exclusion (n = 637)</b> - non-réalisation du test de charge en glucose (n = 438) - diabète gestationnel* (n = 145) - grossesses multiples (n = 54)	<b>Pré-éclampsie (PE)</b> - Augmentation de la PAS de 30 mmHg et de la PAD de 15 mmHg, par rapport à des valeurs mesurées avant la grossesse ou en début de grossesse - Protéinurie des 24 heures > 300 mg	<b>Résultats bruts en fonction des critères NDDG (% de PE)</b>	<b>Biais de sélection ?</b> - les femmes incluses (31 %) étaient-elles représentatives des femmes éligibles ? - 10 % des femmes incluses n'ont pas eu de test de charge en glucose. Sur quels critères ? Étaient-elles différentes des autres femmes incluses (caractéristiques sociodémographiques, facteurs de risque...) ? <b>Présentation confuse des résultats ajustés</b> Les facteurs d'ajustement ne sont pas clairement énoncés (IMC ? antécédents de PE ? autres ?). Le risque de PE augmentait de façon significative avec l'IMC et l'existence d'antécédents de PE <b>Multiplification des tests statistiques</b> augmentant la probabilité de trouver à tort des liaisons statistiques significatives	
		<b>Résultats bruts par quartile (% de PE)</b>	<b>Test de dépistage (O'Sullivan)</b> Glycémie à 1 heure, par quartile (p = 0,004) - < 6,4 mmol/l : 3,5 % - 6,4 – 7,5 mmol/l : 4,5 % - 7,6 – 8,7 mmol/l : 6,7 % - > 8,7 mmol/l : 5,9 % <b>Glycémie à 2 heures, par quartile (p = 0,012)</b> - < 5,5 mmol/l : 3,0 % - 5,5 – 6,3 mmol/l : 6,3 % - 6,4 – 7,4 mmol/l : 5,6 % - > 7,4 mmol/l : 5,9 % <b>Test de charge en glucose (100 g)</b> Glycémie à jeun, par quartile (NS) - < 4,0 mmol/l : 5,1 % - 4,1 – 4,2 mmol/l : 3,7 % - 4,3 – 4,5 mmol/l : 5,9 % - > 4,5 mmol/l : 5,9 %	<b>Test de dépistage (O'Sullivan)</b> Glycémie à 2 heures** (NS) - < 7,8 mmol/l : 5,0 % - ≥ 7,8 mmol/l : 5,9 % <b>Test de charge en glucose (100 g)</b> Nombre de valeurs anormales* (p = 0,015) - aucune : 4,9 % - 1 ou 2 : 8,6 % Glycémie à 2 heures* (p = 0,004) - < 6,7 mmol/l : 4,2 % - 6,7 – 9,1 mmol/l : 6,4 % - > 9,1 mmol/l : 9,2 %	<b>Résultats ajustés</b> Pas d'associations retrouvées entre PE et les glycémies mesurées après les tests de charge en glucose (OR non précisés) En revanche, il existait des associations entre PE et - IMC : OR† = 1,30 IC 95 % = [1,20 – 1,34] - antécédents de pré-éclampsie : OR† = 1,30 IC 95 % = [1,20 – 1,34]

\*Critères NDDG : cf. *tableau 1* ; \*\* en fonction des critères NDDG conduisant à la réalisation ou non d'une HGPO 100 g (valeur seuil à 7,8 mmol/l – 1,40 g/l) ; † OR ajustés (facteurs d'ajustements non précisés).

Étude	Type d'étude	Critères de jugement	Résultats	Commentaires
<b>Khan et al. (1995)</b>	<p><b>Cas-témoins</b> – DG + IG / D⊕ /témoins</p> <p>- <b>recrutement rétrospectif des cas</b> sur 5 ans, dans un département d'obstétrique</p> <p>- témoins : 1 000 femmes sélectionnées de façon aléatoire (modalités non précisées) parmi les 5 164 femmes sans anomalie du profil glucidique sur la même période</p>	<p><b>Diabète gestationnel (DG)</b></p> <p><b>Hyperglycémie gestationnelle modérée (IG)</b></p> <p><b>Dépipée ⊕ (D⊕)</b></p> <p>Test de dépistage (HGPO 75 g) entre la 16e et la 20e semaine de grossesse* puis test diagnostique (HGPO 75 g sur 3 heures) si glycémie ≥ 1,40 g/l (11,1 mmol/l) à 2 heures</p> <p><b>DG</b> si 2 valeurs anormales après HGPO 75 g (critères propres à l'étude**)</p> <p><b>IG</b> si 1 valeur anormale après HGPO 75 g</p> <p><b>D⊕</b> si 0 valeur anormale après HGPO 75 g</p> <p><b>Pré-éclampsie (PE)</b></p> <p>PA &gt; 140/90 mmHg + protéinurie &gt; 300 mg apparues après la 20e semaine de grossesse</p>	<p><b>Taux de complications (PE) dans les 3 groupes</b></p> <p>- DG + IG (n = 292) : 12,6 %</p> <p>- D⊕ (n = 190) : 6,3 %</p> <p>- témoins (n = 1 000) : 3,9 % (p &lt; 0,05)</p>	<p><b>Biais de sélection ?</b></p> <p>Représentativité des témoins non discutée</p> <p><b>Résultats bruts sans ajustement</b> en particulier sur l'IMC</p>

\* test de dépistage répété entre la 28<sup>e</sup> et la 32<sup>e</sup> semaine de grossesse si test de dépistage ⊕ et HGPO 75 g sur 3 heures normale et chez les femmes ayant des facteurs de risque de DG (antécédents familiaux de diabète, antécédents personnels de macrosomie ou de décès intra-utérin ou néonatal inexpliqué) ; \*\* seuils diagnostiques : glycémie ≥ 1,05 g/l (5,8 mmol/l) à jeun, ≥ 1,86 g/l (10,3 mmol/l) à 1 heure, ≥ 1,40 g/l (7,8 mmol/l) à 2 heures et ≥ 1,22 g/l (6,8 mmol/l) à 3 heures ; † OR ajusté sur la parité (nulliparité ou non), l'âge (en 3 classes : < 18 ans, [18 ans – 35 ans], > 35 ans, le poids (> 150 % du poids idéal ou non – modalités du calcul non précisées), type de grossesse (simple ou multiple) et le groupe ethnique (caucasienne ou non) ; ‡ OR ajusté sur le statut glucidique (IG ou non), l'âge, le poids, le groupe ethnique, la parité ou le type de grossesse.



Étude	Type d'étude	Critères de jugement	Résultats	Commentaires
Lindsay et al. (1989)	<p><b>Cas-témoins – IG / pas d'IG</b></p> <p>- <b>recrutement prospectif</b> sur 1 année dans un département de gynécologie-obstétrique</p> <p>- 5 témoins (sélectionnés de façon aléatoire sur les listings du laboratoire) pour 1 cas</p> <p>Exclusion des DG <i>a posteriori</i> (n = 202)</p>	<p><b>Diabète gestationnel (DG)</b></p> <p><b>Hyperglycémie gestationnelle modérée (IG)</b></p> <p>Test de dépistage (O'Sullivan) entre la 24e et la 28e semaine de grossesse puis HGPO 100 g si glycémie <math>\geq 7,4</math> mmol/l (1,35 g/l) à 1 heure (n = 619)</p> <p><b>DG</b> si 2 valeurs anormales après HGPO 100 g (critères de Carpenter et Coustan) (n = 202)</p> <p><b>IG</b> si 1 valeur anormale après HGPO 100 g (critères de Carpenter et Coustan) (n = 139)</p> <p><b>Hypertension chronique (HTA)</b></p> <p>PA &gt; 140/90 mmHg précédant ou survenant au cours du 1er trimestre de la grossesse</p> <p><b>Pré-éclampsie (PE)</b></p> <p>- PA &gt; 140/90 mmHg ou augmentation de la PAS de 30 mmHg ou de la PAD de 15 mmHg sur 2 mesures (espacées d'au moins 6 h) par rapport à une valeur antérieure</p> <p>- albuminurie des 24 heures &gt; 500 mg</p> <p><b>Éclampsie (E)</b></p> <p>= PE + crise convulsive généralisée</p>	<p><b>Taux de complications (HTA/PE + E) et OR [IC 95 %] dans les 2 groupes (IG vs pas d'IG)</b></p> <p>- HTA : 2,2 % vs 1,0 %</p> <p>OR = 2,26 [0,28 – 18,00]</p> <p>- PE + E : 7,9 % vs 3,3 %</p> <p>OR = 2,51 [1,14 – 5,52]</p> <p><b>Risque de PE + E dans les 2 groupes</b></p> <p>OR<sup>†</sup> = 2,81 [1,26 – 6,28]</p> <p><b>Autres facteurs associés à la survenue de PE + E</b></p> <p>- parité<sup>†</sup> :</p> <p>OR<sup>‡</sup> = 2,81 [1,26 – 6,28]</p> <p>- type de grossesse<sup>†</sup> :</p> <p>OR<sup>‡</sup> = 2,81 [1,26 – 6,28]</p>	<p><b>Biais de suivi ?</b></p> <p>Suivi différentiel possible chez les cas et les témoins pour la détection d'une hypertension</p>

\* test de dépistage répété entre la 28e et la 32e semaine de grossesse si test de dépistage  $\oplus$  et HGPO 75 g sur 3 heures normale et chez les femmes ayant des facteurs de risque de DG (antécédents familiaux de diabète, antécédents personnels de macrosomie ou de décès intra-utérin ou néonatal inexpliqué) ; \*\* seuils diagnostiques : glycémie  $\geq 1,05$  g/l (5,8 mmol/l) à jeun,  $\geq 1,86$  g/l (10,3 mmol/l) à 1 heure,  $\geq 1,40$  g/l (7,8 mmol/l) à 2 heures et  $\geq 1,22$  g/l (6,8 mmol/l) à 3 heures ; † OR ajusté sur la parité (nulliparité ou non), l'âge (en 3 classes : < 18 ans, [18 ans – 35 ans], > 35 ans, le poids (> 150 % du poids idéal ou non – modalités du calcul non précisées), type de grossesse (simple ou multiple) et le groupe ethnique (caucasienne ou non) ; ‡ OR ajusté sur le statut glucidique (IG ou non), l'âge, le poids, le groupe ethnique, la parité ou le type de grossesse.

## ANNEXE 2 : LES RECOMMANDATIONS INTERNATIONALES SUR LE DEPISTAGE ET LE DIAGNOSTIC DU DIABETE GESTATIONNEL

Recommandations (année, pays)	Dépistage			Diagnostic	
	Recommandé Systématique ou ciblé	Méthode (date)	Valeur seuil (glycémie mesurée sur plasma veineux)	Méthode	Critères recommandés
<b>SSGO, 2011</b> (Suisse)	Oui Systématique	HGPO 75g (24-28 <sup>e</sup> semaine)	≥ 0,92 g/l (5,1 mmol/l) à jeun <b>ET/OU</b> ≥ 1,80 g/l (10,0 mmol/l) à 1 heure <b>ET/OU</b> ≥ 1,53 g/l (8,5 mmol/l) à 2 heures	HGPO 75 g	IADPSG
<b>CNGOF, 2010</b> <b>SFD, 2010</b> (France)	Oui Ciblé	Glycémie à jeun au premier trimestre de grossesse	≥ 0,92 g/l (5,1 mmmol/l)	HGPO 75 g	IADPSG
	Oui Ciblé	HGPO 75g (24-28 <sup>e</sup> semaine)	≥ 0,92 g/l (5,1 mmol/l) à jeun <b>ET/OU</b> ≥ 1,80 g/l (10,0 mmol/l) à 1 heure <b>ET/OU</b> ≥ 1,53 g/l (8,5 mmol/l) à 2 heures		
<b>IADPSG (consensus international, International Association of Diabetes Pregnancy Study Group), 2010</b>	Oui Pas de recommandations sur un dépistage systématique ou ciblé	Glycémie à jeun au premier trimestre de grossesse <b>OU</b> HbA1c	≥ 0,92 g/l (5,1 mmmol/l)  ≥ 6,5 %	HGPO 75 g	IADPSG  IADPSG
	Oui Systématique	HGPO 75g (24-28 <sup>e</sup> semaine)	≥ 0,92 g/l (5,1 mmol/l) à jeun <b>ET/OU</b> ≥ 1,80 g/l (10,0 mmol/l) à 1 heure <b>ET/OU</b> ≥ 1,53 g/l (8,5 mmol/l) à 2 heures		
<b>HAS, 2005</b> (France)	Pas de recommandations				

Recommandations (année, pays)	Dépistage			Diagnostic	
	Recommandé Systématique ou ciblé	Méthode (date)	Valeur seuil (glycémie mesurée sur plasma veineux)	Méthode	Critères recommandés
<b>ADA, 2004</b> (États-Unis)	Oui Ciblé	O'Sullivan 50 g (24-28 <sup>e</sup> semaine) <b>OU</b> HGPO 75 g (24-28 <sup>e</sup> semaine)	≥ 1,30 g/l (7,2 mmol/l) <b>OU</b> ≥ 1,40 g/l (7,8 mmol/l) à 1 heure cf. critères diagnostiques	HGPO 100 g <b>OU</b> HGPO 75 g	Carpenter et Coustan *  ADA**
<b>US Preventive Task force, 2003</b> (États-Unis)	Pas de recommandations				
<b>SOGC, 2002</b> (Canada)	Oui Ciblé	O'Sullivan 50 g (24-28 <sup>e</sup> semaine)	≥ 1,40 g/l † (7,8 mmol/l) à 1 heure	HGPO 100 g <b>OU</b> HGPO 75 g	Carpenter et Coustan  ADA 1998
<b>ACOG, 2001</b> (États-Unis)	Oui Ciblé	O'Sullivan 50 g (24-28 <sup>e</sup> semaine)	≥ 1,30 g/l (7,2 mmol/l) <b>OU</b> ≥ 1,40 g/l (7,8 mmol/l) à 1 heure	HGPO 100 g	NDDG * <b>OU</b> Carpenter et Coustan *
<b>SIGN, 2001</b> (Écosse)	Oui Systématique	Glycosurie (à chaque visite) <b>ET</b> glycémie à jeun ou non (à la 1 <sup>re</sup> visite et à la 28 <sup>e</sup> semaine ou en cas de glycosurie positive)	≥ 1 g/l (5,5 mmol/l) <sup>§</sup> <b>OU</b> ≥ 1,26 g/l (7,0 mmol/l) <sup>§§</sup>	HGPO 75 g	SIGN 2001 **
<b>OMS, 1999</b> (International)	Oui Systématique	HGPO 75 g (24-28 <sup>e</sup> semaine)	≥ 1,26 g/l (7,0 mmol/l) à jeun <b>ET</b> ≥ 1,40 g/l (7,8 mmol/l) à 2 heures <b>OU</b> ≥ 2,0 g/l (11,1 mmol/l) à 2 heures	HGPO 75 g	OMS 1999 ** (idem dépistage)

Recommandations (année, pays)	Dépistage			Diagnostic	
	Recommandé Systématique ou ciblé	Méthode (date)	Valeur seuil (glycémie mesurée sur plasma veineux)	Méthode	Critères recommandés
<b>ADIPS, 1998</b> (Australie)	Oui Systématique	O'Sullivan 50 g <b>OU</b> HGPO 75 g (26-28 <sup>e</sup> semaine)	≥ 1,40 g/l (7,8 mmol/l) à 1 heure  ≥ 1,46 g/l (8,1 mmol/l) à 1 heure	HGPO 75 g	ADIPS 1998 **
<b>CMA, 1998</b> (Canada)	Oui Ciblé	O'Sullivan 50 g (24-28 <sup>e</sup> semaine)	≥ 1,40 g/l † (7,8 mmol/l) à 1 heure	HGPO 100 g <b>OU</b> HGPO 75 g	Carpenter et Coustan*  CMA 1998 **
<b>4e conférence internationale, 1998</b>	Oui Ciblé	O'Sullivan 50 g (24-28 <sup>e</sup> semaine) <b>OU</b>  HGPO 75g (24-28 <sup>e</sup> semaine)	≥ 1,30 g/l (7,2 mmol/l) <b>OU</b> ≥ 1,40 g/l ‡ (7,8 mmol/l) à 1heure cf. critères diagnostiques	HGPO 100 g <b>OU</b>  HGPO 75 g	Carpenter et Coustan*  ADA **
<b>Alfediam, 1996</b> (France)	Oui Systématique	O'Sullivan 50 g (24-28 <sup>e</sup> semaine)	≥ 1,30 g/l (7,2 mmol/l) # à 1 heure	HGPO 100 g	Carpenter et Coustan*
<b>CNGOF, 1996</b> (France)	Oui Systématique	O'Sullivan 50 g (24-28 <sup>e</sup> semaine)	≥ 1,30 g/l (7,2 mmol/l) <b>OU</b> ≥ 1,40 g/l (7,8 mmol/l) # à 1 heure	HGPO 100 g	Carpenter et Coustan*
<b>PNCG, 1996</b> (Royaume Uni)	Oui Systématique	glycosurie (à chaque visite) <b>ET</b> glycémie à jeun ou non (à la 1 <sup>ère</sup> visite et à la 28 <sup>e</sup> semaine ou en cas de glycosurie positive)	≥ 1 g/l (5,5 mmol/l) § <b>OU</b> ≥ 1,26 g/l (7,0 mmol/l) §§	HGPO 75 g	PNCG**

\*cf. *tableau 5*, \*\* cf. *tableau 6*, † diagnostic de diabète gestationnel d'emblée si glycémie à 1 heure ≥ 1,85 g/l (10,3 mmol/l), ‡ diagnostic de diabète gestationnel d'emblée si glycémie à jeun ≥ 1,26 g/l (7 mmol/l) ou si glycémie à 1 heure ≥ 2 g/l (11,1 mmol/l), # diagnostic de diabète gestationnel d'emblée si glycémie à 1 heure ≥ 2 g/l (11,1 mmol/l), § glycémie à jeun ou à distance des repas (plus de 2 heures), §§ glycémie postprandiale (dans les 2 heures suivant un repas).

### **ANNEXE 3 : EQUILIBRE ALIMENTAIRE ET DIABETE GESTATIONNEL**

Ce travail a été réalisé par les diététiciennes du CHU de Rouen Charles Nicolle.

Il faut noter que certaines recommandations émises s'orientent plus vers la prévention de la listériose et de la toxoplasmose.

## PRODUITS LAITIERS

Au moins 5 produits laitiers par jour sont indispensables à la formation des os et des dents

CONSEILLES	DECONSEILLES
<ul style="list-style-type: none"> <li>-Lait ½ écrémé ou écrémé liquide ou en poudre</li> <li>-Lait fermenté caillé</li> <li>-Laitages (yaourt, fromage blanc, petits suisses) naturels, sans sucre, à 20% de matières grasses</li> <li>-Taillefine® nature ou aux fruits sans sucre</li> <li>-Laitages à 0 % de matières grasses édulcorées à l'aspartam aux fruits ou aromatisés</li> <li>-Fromage (en quantité recommandée et sans croûte)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Lait entier</li> <li>-Lait cru</li> <li>-Lait concentré sucré et aromatisé</li> <li>-Laitages au lait entier</li> <li>-Laitages sucrés, aromatisés ou aux fruits</li> <li>-Crèmes desserts, entremets</li> <li>-Laitages à 0 % de matières grasses sucrés</li> <li>-Fromages au lait cru</li> <li>-Croûtes des fromages</li> </ul>

### EQUIVALENCES EN CALCIUM

¼ de litre de lait

= 2 yaourts

= 2 parts de fromage ou 30 g d'emmental® ou de Conté®

## VIANDES, POISSONS, ŒUFS

Ils sont source de protéines et de fer. A consommer 2 fois par jour

CONSEILLES	DECONSEILLES
<ul style="list-style-type: none"> <li>-Viandes maigres ou dégraissées : agneau, bœuf, cheval, porc, veau</li> <li>-Volailles sans la peau</li> <li>-Jambon blanc cuit dégraissé préemballé</li> <li>→ limiter les viandes les plus grasses comme : les côtes, l'entrecôte, l'échine et les plats de côtes</li> <li>-Fruits de mer cuits maison</li> <li>-Poissons frais, surgelés, en conserve au naturel</li> <li>-Poissons cuisinés du commerce sans la sauce</li> <li>→ en consommer au moins 2 fois par semaine</li> <li>-Œufs bien cuits, omelette, œufs durs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Viandes cuisinées du commerce (traiteur, conserves, surgelées) si insuffisamment cuites (viandes rosées ou d'origine incertaine)</li> <li>-Charcuteries (pâtés, rillettes, saucisses...) y compris saucisses de volaille, knackis®...</li> <li>-Jambon cru, magret de canard fumé</li> <li>-Saucisson sec</li> <li>-Gibiers et abats</li> <li>-Fruits de mer crus</li> <li>-Poissons crus, panés, fumés</li> <li>-Surimi</li> <li>-Œufs crus, œufs sur le plat, œufs coque, œufs pochés et œufs mollets</li> <li>-Œufs de poissons (saumon, lump, caviar...)</li> </ul>

### EQUIVALENCES EN PROTIDES :

120 g de viande

= 150 g de filet de poisson

ou 200g de poisson entier

= 2 œufs

= 1 tranche de jambon (80 g)

Cuisiner bien cuit à cœur, sans matières grasses, grillé, rôti, bouilli, au four, en papillotes,

au court bouillon, pierrade, brochettes

## LEGUMES ET FRUITS

Ils sont source de fibres et de vitamines. A consommer à chaque repas.

CONSEILLES	DECONSEILLES
<p><u>Légumes verts</u></p> <p>→<b>crus</b>: les brosser et/ou les laver soigneusement dans une eau vinaigrée ou très légèrement javellisée et bien rincés</p> <p>→<b>cuits</b>: légèrement assaisonnés en sel et en graisses</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-avocats avec modération (consommation occasionnelle uniquement)</li> <li>-artichauts, asperges, aubergines</li> <li>-betteraves, bettes, brocolis</li> <li>-carottes, céleri branche et rave, champignons, choux (blancs, de Bruxelles, fleurs, rouges, verts), citrouilles, cœurs de palmier, concombres, courgettes, cresson</li> <li>-endives, épinards</li> <li>-fenouil</li> <li>-haricots beurre et verts</li> <li>-navets</li> <li>-oseille, oignons</li> <li>-pissenlits, poireaux, poivrons rouges et verts</li> <li>-radis roses et noirs</li> <li>-salades vertes, salsifis, soja</li> <li>-tomates</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-légumes cuisinés du commerce : les poêlées aux lardons, les épinards à la crème</li> </ul>



CONSEILLES	DECONSEILLES
<p><u>Fruits :</u> Frais lavés ou bien épluchés ou surgelés, crus ou cuits (pochés ou en compote) sans sucre ajouté</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-ananas frais, abricot</li> <li>-brugnons</li> <li>-cassis, citron, clémentines</li> <li>-framboises</li> <li>-grenade, groseilles</li> <li>-kiwi</li> <li>-mangue, melon</li> <li>-orange</li> <li>-fraises, mûres du commerce</li> <li>-papaye, pamplemousse, pastèque, pêche, poire, pommes, prunes</li> </ul> <p>Mais 1 part = 1 fruit moyen =1 petite poignée de cerises =1 petite grappe de raisin =2 figues fraîches =1 petite banane =1 fruit cuit ou compote sans sucre ajouté</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-compotes sans sucre ajouté</li> <li>-fruits au sirop léger et fruits au jus sans le sirop</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-fruits oléagineux : amandes, avocat, cacahuètes, noix, noisettes, olives, pistaches, noix de cajou...en grignotages !</li> <li>-fruits secs : dattes, figues, fruits confits, pruneaux</li> <li>-fraises et mûres crues cueillies soi-même</li> <li>-baies sauvages</li> <li>-compotes sucrées et allégées en sucre</li> <li>-fruits au sirop</li> </ul>

Augmenter la consommation de légumes et de fruits, riches en vitamines et en fibres.

Il est recommandé de manger : -1 crudité

-1 à 2 plats de légumes verts cuits

-2 à 3 fruits

## PAIN, FECULENTS, CEREALES

Ils sont source d'énergie. A consommer à chaque repas en quantité contrôlée.

CONSEILLES	DECONSEILLES
<ul style="list-style-type: none"> <li>-Pommes de terre</li> <li>-Pâtes, riz, semoule, blé à cuire, tapioca</li> <li>-Légumes secs (lentilles, flageolets, haricots blancs...)</li> <li>-Petits pois, maïs</li> <li>-Polenta</li> <li>-Pains blancs et pains spéciaux : privilégier les pains aux céréales (complets, au son...au petit déjeuner et au goûter uniquement)</li> <li>-Biscottes normales et complètes : privilégier les pains aux céréales (complets, au son...au petit déjeuner et au goûter uniquement)</li> <li>-Céréales sans sucre ou peu sucrées (Corn Flakes®, Special K®, Fitness®)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Frites et pommes sautées : limiter la consommation à 1 fois/semaine</li> <li>-Pommes dauphines, pommes noisettes, pommes duchesse</li> <li>-Chips</li> <li>-Pâtes cuisinées du commerce (cannellonis, lasagnes, raviolis)</li> <li> <p> Limiter la consommation de tartes salées (pizzas, quiches, friands, croissants jambon...), car riches en graisses et les faire à la maison de préférence.</p> </li> <li>-Biscuits apéritifs</li> <li>-Craquinettes®, Craquottes®</li> <li>-Viennoiseries : croissants, pains au chocolat, pains aux raisins, brioche</li> <li>-Céréales très sucrées (Chocapic®, Frosties®)</li> </ul>

### EQUIVALENTS GLUCIDIQUES :

¼ de baguette

= 4 biscottes

= 3 pains suédois

= 6 cuillères à soupe de féculents cuits (environ un bol chinois)

= 40 g de pétales de céréales

## MATIERES GRASSES

Elles sont source d'acides gras essentiels. A consommer en quantité limitée. Varier la nature des huiles

CONSEILLES	DECONSEILLES
<ul style="list-style-type: none"><li>-Margarines à base de tournesol, d'olive ou de maïs</li><li>-Margarines allégées</li><li>-Beurre et crème UHT modérément</li><li>-Beurre allégé et crème allégée UHT</li><li>-Huiles d'olive, de colza, d'arachide, de tournesol</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>-Gras de viande et peau des volailles</li><li>-Saindoux, lard, graisses d'oie ou de canard</li><li>-Margarine à base de phytostérols ou phytostanols</li><li>-Végétaline®, mayonnaise et sauces du commerce</li></ul>

Pour la cuisson, privilégier les huiles d'olive, d'arachide, de tournesol ou les huiles de mélanges adaptées à la cuisson type ISIO4®

Pour les assaisonnements, privilégier les huiles riches en oméga 3 comme les huiles de colza, de noix, de soja ou les huiles de mélanges adaptées aux assaisonnements type ISIO Activ®

PRODUITS SUCRES, DESSERTS

CONSEILLES	DECONSEILLES
<p>-Edulcorants à l'aspartam en poudre ou en comprimés (Canderel® ...) ou au sucralose (Splenda®)</p> <p>-Préparations pour entremets : sans sucre ou édulcoré à l'aspartam maison ou du commerce</p> <p>-Cacao sans sucre (Van Houten®)</p>	<p>-Sucre et tous ses dérivés (fructose...)</p> <p>-Saccharine et édulcorants à base de saccharine</p> <p>-Polycyclamates et édulcorants à base de polycyclamates</p> <p>-Miel, confiture au fructose, gelée, pâtes de fruit</p> <p>-Bonbons et bonbons sans sucre, chocolats, nougats, pâtes d'amande...</p> <p>-Iles flottantes</p> <p>-Biscuits et pâtisseries</p> <p>-Glaces et sorbets</p> <p>-Chocolat instantané en poudre type Nesquik® et Banania®</p>

## LES BOISSONS

Il est conseillé de boire 1,5 l d'eau par jour.

Zéro alcool recommandé

CONSEILLES	DECONSEILLES
-Eaux plates ou gazeuses	-Jus de fruits même sans sucre ajouté
-Boissons aromatisées sans sucre (Perrier citron®, Volvic citron®)	-Sirops de fruits
-Citron pressé sans sucre (Pulco® citron), jus de tomate 100 % pur jus	-Alcool et boissons alcoolisées (cidre, vin, bière...)
-Sirop de fruits sans sucre	-Boissons sans alcool (bières, panachés...)
-Café, thé, infusions	-Boissons à base de café sucré (cappuccinos...)
-Coca®light, Coca®zero, Schweppes®light, Orangina®light modérément	-Infusions en granulés
	-Sodas sucrés (limonade, Coca Cola®, Orangina®...)

Privilégier la consommation d'eaux minérales riches en calcium, surtout si consommation faible de produits laitiers

## LES CONDIMENTS, EPICES ET AROMATES

CONSEILLES	DECONSEILLES
<ul style="list-style-type: none"><li>-Sel avec modération</li><li>-Cumin, curry, paprika...</li><li>-Ail, cornichons, échalotes, oignons...</li><li>-Fines herbes bien lavées</li><li>-Moutarde, sauce tomate, concentré de tomates</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>-Sauces (béarnaise, mayonnaise, ketchup...)</li></ul>

# REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Haute Autorité de Santé. Rapport de synthèse sur le dépistage et le diagnostic du diabète gestationnel. Service des recommandations professionnelles. HAS : juillet 2005. [www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_269638/diabetegestationnelsynthesepdf](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_269638/diabetegestationnelsynthesepdf)
2. Vambergue A., Valat A-S., Dufour P., Cazaubiel M., Fontaine P., Puech F. Physiopathologie du diabète gestationnel. J Gynecol Obst Biol Reprod 2002 ; 31 (suppl au n°6) : 4S3-4S10. [www.em-consulte.com/article/.../physiopathologie-du-diabete-gestationnel](http://www.em-consulte.com/article/.../physiopathologie-du-diabete-gestationnel).
3. Philips J-C., Scheen A.J. La vignette diagnostique de l'étudiant. Diagnostic d'un diabète gestationnel. Rev Med Liège 2013 ; 68 : 4 : 201-207. [http://orbi.ulg.ac.be/bitstream/2268/152101/1/201304\\_10.pdf](http://orbi.ulg.ac.be/bitstream/2268/152101/1/201304_10.pdf)
4. Vambergue A. Le diabète gestationnel. Journées nationales du DES d'Endocrinologie-Diabète et Maladies Métaboliques. Médecine Clinique Endocrinologie et Diabète n°50, janvier-février 2011. [www.sfendocrino.org/article/308/index-2011](http://www.sfendocrino.org/article/308/index-2011)
5. Sauvanet J.P. Epidémiologie du diabète [www.bd.com/fr/diabetes/page.aspx?cat=6979&id=63246](http://www.bd.com/fr/diabetes/page.aspx?cat=6979&id=63246)
6. International Diabetes Federation (IDF). [www.idf.org/women-and-diabetes/resource-centre](http://www.idf.org/women-and-diabetes/resource-centre)
7. Berger H., Crane J., Farine D. Dépistage du diabète sucré gestationnel. Directives cliniques de la SOGC (Société des Obstétriciens et Gynécologues du Canada). J Obstet Gynaecol Can 2002 ; 24 (11) : 904-13. [sogc.org/wp-content/uploads/2013/02/121F-CPG-Novembre2002.pdf](http://sogc.org/wp-content/uploads/2013/02/121F-CPG-Novembre2002.pdf)
8. Sauvanet J.P. Diabète et grossesse : le risque de diabète gestationnel. [www.bd.com/fr/diabetes/page.aspx?cat=6979&id=14177](http://www.bd.com/fr/diabetes/page.aspx?cat=6979&id=14177)
9. Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) et Société francophone du diabète (SFD). Recommandations pour la pratique clinique. Le diabète gestationnel. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2010 ; 39 :S1-S342. [www.cngof.asso.fr/D\\_TELE/RPC\\_DIABETE\\_2010.pdf](http://www.cngof.asso.fr/D_TELE/RPC_DIABETE_2010.pdf)
10. Hieronimus S. Diabète gestationnel : qui dépister ? Réalités en Gynécologie-Obstétrique # 158, novembre-décembre 2011. <http://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/2012/02/Hieronimus.pdf>

11. Altman J.J., Sallee F.X. Site du service de diabétologie de l'Hôpital Européen Georges Pompidou (HEGP). <http://www.hegp.fr/diabeto/gynecogrossessedbgesta.html>
12. Lejeune V., Milliez J. Dépistage du diabète gestationnel : chez qui ? Comment ? J Gynecol Obstet Biol Reprod 1997 ; 26 : 760-769. <http://www.em-consulte.com/en/article/113620>
13. Réseau périnatal Loire Nord Ardèche : ELENA. <https://www.yumpu.com/fr/document/view/17616816/diabete-gestationnel-avril-2011-chu/7>
14. Sauvanet J.P. Le diabète gestationnel. <http://leaving.bd.com/fr/diabetes/page.aspx?cat=6979&id=32533>
15. Duron F. Le diabète gestationnel. RGO 1994 ; 2 : 137-46.
16. Vériier-Mine O. La prise en charge du diabète gestationnel. Médecine thérapeutique/Endocrinologie 2001 ; 3 (1) : 40-8. [http://www.ile.com/fr/revues/mte/e-docs/la\\_prise\\_en\\_charge\\_du\\_diabete\\_gestationnel\\_190135/article.phtml](http://www.ile.com/fr/revues/mte/e-docs/la_prise_en_charge_du_diabete_gestationnel_190135/article.phtml)
17. Löbner K., Knopff A., Baumgarten A., Mollenhauer U., Marienfeld S., Garrido-Franco M., Bonifacio E., Ziegler AG. Predictors of postpartum diabetes in women with gestational diabetes mellitus. Diabetes 2006 Mar ; 55 (3) :792-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16505245>.
18. Fetita LS., Sobngwi E., Gautier JF. Conséquences de l'exposition fœtale au diabète maternel. Diabétologie, nutrition et facteurs de risque 2005, 11 (94) : 194-200. <http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=17222136>.
19. Cauchi S. Impact du diabète gestationnel et du poids de naissance sur le risque de diabète de type 2 à l'âge adulte : quel rôle de l'épigénétique ? Médecine des Maladies Métaboliques 2015 ; 9 (4S1), 19-20. [www.em-consulte.com/article/990446/](http://www.em-consulte.com/article/990446/)
20. The HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. N Engl J Med 2008 ; 358 : 1991-2002. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0707943#t=article>
21. Goffinet F. Analyse critique des stratégies de dépistage du diabète gestationnel. Médecine thérapeutique/Endocrinologie 2001 ; 3 (1) : 32-9. [http://www.ile.com/fr/revues/mte/e-docs/analyse\\_critique\\_des\\_strategies\\_de\\_depistage\\_du\\_diabete\\_gestationnel\\_190139/article.phtml?tab=texte](http://www.ile.com/fr/revues/mte/e-docs/analyse_critique_des_strategies_de_depistage_du_diabete_gestationnel_190139/article.phtml?tab=texte)
22. Lepercq J. Macrosomies. Médecine thérapeutique/Endocrinologie 2001 ; 3 (1) : 53-6. [http://www.ile.com/fr/revues/mte/e-docs/macrosomies\\_190133/article.phtml](http://www.ile.com/fr/revues/mte/e-docs/macrosomies_190133/article.phtml)



23. Surbek D. Diabète gestationnel : enfin une stratégie de dépistage standardisée ! Highlights 2011 : Gynécologie et Obstétrique.  
<http://www.medicalforum.ch/docs/smf/archiv/fr/2011/2011-51/2011-51-298.pdf>
24. Tran C., Philippe J., Boulvain M. Prise en charge du diabète gestationnel : nouvelles connaissances et perspectives futures. Rev Med Suisse 2011 ; 7 : 1250-4.  
<http://www.revmed.ch/rms/2011/RMS-298/Prise-en-charge-du-diabete-gestationnel-nouvelles-connaissances-et-perspective>
25. Tournaire M., Fournié A.(CNGOF). Recommandations pour la pratique clinique. Diabète et grossesse (1996). [http://www.cngof.asso.fr/D\\_PAGES/PURPC\\_01.HTM](http://www.cngof.asso.fr/D_PAGES/PURPC_01.HTM)
26. Vanderijst J-F., Debiève F., Doucet F., Emonts P., Haumont S., Hubinont C., Kirkpatrick C., Philips J-C., Pintiaux A., Rousseau P., Senterre G., Vandeleene B. et Féry F. pour le Groupement des Gynécologues Obstétriciens de Langue Française de Belgique (GGOLFB). Stratégie de dépistage et critères diagnostiques du diabète gestationnel. Rev Med Liège 2012; 67 (4): 179-185. <http://www.rmlg.ulg.ac.be/show.php>
27. Cosson E. Diabète gestationnel : quoi de neuf depuis les dernières recommandations ? Les mises au point cliniques d'Endocrinologie, Nutrition et Métabolismes 2013.  
<http://www.s fendocrino.org/categorie/63>
28. Vérier-Mine O. La prise en charge du diabète gestationnel. Médecine thérapeutique /Endocrinologie 2011 ; 3 (1) : 40-8. [http://www.jle.com/fr/revues/mte/e-docs/la\\_prise\\_en\\_charge\\_du\\_diabete\\_gestationnel\\_190135/article.phtml?tab=texte](http://www.jle.com/fr/revues/mte/e-docs/la_prise_en_charge_du_diabete_gestationnel_190135/article.phtml?tab=texte)
29. Haute Autorité de Santé. Indications et prescription d'une autosurveillance glycémique chez un patient diabétique. HAS 2007. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-03/autoanalyse\\_glycemie\\_2007.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-03/autoanalyse_glycemie_2007.pdf)
30. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT). <http://lecrat.fr/>
31. Bougnères P., Chanson P. Diabète gestationnel : pourquoi pas du glibenclamide ? Médecine thérapeutique/Endocrinologie 2000 ; 2 (6).  
[http://www.jle.com/en/revues/mte/e-docs/diabete\\_gestationnel\\_pourquoi\\_pas\\_du\\_glibenclamide\\_1034/breve.phtml?tab=texte](http://www.jle.com/en/revues/mte/e-docs/diabete_gestationnel_pourquoi_pas_du_glibenclamide_1034/breve.phtml?tab=texte)
32. Jeandidier N. Nouveaux traitements du diabète gestationnel, 2010.  
<http://s fendocrino.org/article/122/nouveaux-traitements-du-diabete-gestationnel>
33. Rowan JA., Hague WM., Gao W. et al ; MiG Trial Investigators. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. N Engl J Med 2008 ; 358 :2003-15.  
<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0707193>

34. Dubois-Laforgue D. Exposition fœtale à la metformine : un atout pour la descendance ? Médecine des Maladies Métaboliques 2015 ; 9 (4S1) : 52-53. <http://www.em-consulte.com/article/990463/article/exposition-f%C5%93tale-a-la-metformine-un-atout-pour-la>
35. Spaulonci CP., Bernardes LS., Trindade TC., Zugaib M., Francisco RP. Randomized trial of metformin vs insulin in the management of gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol. 2013 ; 209 (1):34.e1-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23524173>
36. Carles G. Nouvelles prises en charge du diabète gestationnel. [www.lesjta.com/html2fpdf/article\\_pdf.php?ar\\_id=1484](http://www.lesjta.com/html2fpdf/article_pdf.php?ar_id=1484)
37. Vambergue A. Surveillance glycémique au cours du travail et de l'accouchement. Médecine thérapeutique / Endocrinologie 2001 ; 3 (3) : 252-4. [http://www.ile.com/fr/revues/mte/e-docs/surveillance\\_glycemique\\_au\\_cours\\_du\\_travail\\_et\\_de\\_l\\_accouchement\\_190119/article.phtml?tab=texte](http://www.ile.com/fr/revues/mte/e-docs/surveillance_glycemique_au_cours_du_travail_et_de_l_accouchement_190119/article.phtml?tab=texte)
38. BD Diabète. Peut-on prévenir le diabète gestationnel ? <http://www.bd.com/fr/diabetes/page.aspx?cat=6979&id=63283>
39. Hansel B. Un accompagnement nutritionnel chez les femmes en surpoids/obèses est-il efficace pour prévenir le diabète gestationnel et la macrosomie ? Médecine des maladies Métaboliques 2015 ; 9 (4S1) : 35-36. <http://www.em-consulte.com/medecine/article/990454/article/un-accompagnement-nutritionnel-chez-les-femmes-en->
40. Gerson M. Diabète de type 2 après un diabète gestationnel : l'activité physique diminue le risque. Médecine 2014 ; 10 (9) : 393. [http://www.ile.com/fr/revues/med/e-docs/diabete\\_de\\_type\\_2\\_apres\\_un\\_diabete\\_gestationnel\\_lactivite\\_physique\\_diminue\\_le\\_risque\\_303158/breve.phtml](http://www.ile.com/fr/revues/med/e-docs/diabete_de_type_2_apres_un_diabete_gestationnel_lactivite_physique_diminue_le_risque_303158/breve.phtml)
41. Darmon P. L'allaitement protégerait les femmes ayant présenté un diabète gestationnel du risque ultérieur de diabète de type 2. Médecine des maladies Métaboliques 2013 ; 7 (1HS) :42. <http://www.em-consulte.com/article/812192/article/lallaitement-protegerait-les-femmes-ayant-presente>

## SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



## **LELARGE Angéline**

### **Le Diabète Gestationnel**

Th. D. Pharm., Rouen, 2016, 218 p.

---

#### **RESUME**

Le diabète gestationnel est une des complications les plus fréquentes de la grossesse et sa prévalence est en augmentation.

Les facteurs de risque du diabète gestationnel sont multiples et rendent complexe la prédiction individuelle du risque de diabète gestationnel. Le diabète gestationnel est associé à un ensemble de complications ou pathologies tant chez la mère, que chez l'enfant. Chez la mère, les risques principaux sont à court terme l'hypertension gravidique, la pré-éclampsie et la césarienne, et à long terme le risque d'apparition d'un diabète de type 2. Chez le fœtus, la conséquence principale du diabète gestationnel est la macrosomie, associée à d'éventuelles complications comme les lésions dystociques de l'épaule et les lésions du plexus brachial. Chez l'enfant à long terme il existe un risque de diabète et d'obésité.

Les critères diagnostiques utilisés pendant plus de 40 ans ne permettaient que d'identifier les femmes courant un risque de diabète ultérieur et non d'évaluer les risques de complications périnatales. C'est pourquoi suite à l'étude HAPO montrant l'existence d'une relation continue et linéaire entre les glycémies maternelles et les complications périnatales, un consensus international en 2010 a défini des nouvelles recommandations concernant le dépistage et les critères diagnostiques du diabète gestationnel. Ces recommandations ont depuis été mises en place en France.

La prise en charge du diabète gestationnel repose sur une surveillance des glycémies, des mesures hygiéno-diététiques et la mise en place d'une insulinothérapie si nécessaire. Les antidiabétiques oraux ne font pas partie actuellement du traitement habituel du diabète gestationnel.

L'intérêt du dépistage et de la prise en charge du diabète gestationnel est devenu incontournable. En effet cela permet de diminuer les complications périnatales liées au diabète gestationnel et de prévenir le diabète de type 2 à long terme.

---

**MOTS CLES :** Complications périnatales-Dépistage-Prise en charge-Prévention

---

#### **JURY**

**Président :** Mme DUBUS Isabelle, Professeur Universitaire

**Membres :** Mme Leroux-Nicollet Isabelle, Professeur Universitaire

Mme Crosson du Cormier Anne, Docteur en Pharmacie

---

**DATE DE SOUTENANCE :** 20 septembre 2016