

# Recherche d'un lien entre le taux de vitamine D et les complications du diabète gestationnel

France Vonderweidt

► **To cite this version:**

France Vonderweidt. Recherche d'un lien entre le taux de vitamine D et les complications du diabète gestationnel. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-01969797

**HAL Id: dumas-01969797**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01969797>**

Submitted on 4 Jan 2019

**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.

Thèse pour l'obtention du  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**  
Discipline : MEDECINE GENERALE

Présentée et soutenue publiquement  
Par **France VONDERWEIDT**  
Née le 14 Septembre 1989 à Draguignan

le 16 octobre 2018

**Recherche d'un lien entre le taux de vitamine D et les complications du diabète gestationnel**

**Directeur de thèse**

Docteur Christine COFFIN-BOUTREUX

**Jury de thèse**

Monsieur le Professeur Loïc SENTILHES ..... Président du jury  
Monsieur le Professeur Bogdan NICOLESCU-CATARGI..... Rapporteur  
Monsieur le Docteur François PETREGNE ..... Juge  
Monsieur le Docteur Sami HADDAD ..... Juge  
Madame le Docteur Christine COFFIN-BOUTREUX ..... Juge



# Remerciements

## **Aux membres du jury**

### **Au président du Jury,**

Monsieur le Professeur Loïc SENTILHES, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, chef de Service de Gynécologie-Obstétrique au CHU de Bordeaux,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse et je vous en suis très reconnaissante. Je tiens à vous exprimer mon profond respect.

### **A ma directrice de thèse et membre du jury,**

Madame le Docteur Christine COFFIN-BOUTREUX, Praticien Hospitalier, chef de Service de Diabétologie-Endocrinologie et maladies métaboliques au Centre Hospitalier de Périgueux,

Merci pour ce travail que vous m'avez proposé, et pour votre soutien depuis le début et votre présence bienveillante. Votre bonne humeur et vos précieux conseils m'ont aidés, que ce soit pour réaliser ce travail ou dans mon cursus d'interne et je vous en remercie.

### **Aux assesseurs,**

Monsieur le Docteur François PETREGNE, Professeur associé, Département de médecine générale

Monsieur le Docteur Sami HADDAD, Praticien Hospitalier, Service de Gynécologie-Obstétrique au Centre Hospitalier de Périgueux

Je vous remercie de me faire l'honneur de juger ce travail, je vous prie de croire en l'expression de ma considération.

### **Au rapporteur,**

Monsieur le Professeur Bogdan NICOLESCU-CATARGI, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Chef de Service de l'équipe mobile d'endocrinologie au CHU de Bordeaux

Je vous remercie d'avoir consacré du temps pour lire et juger ce travail, soyez assuré de ma reconnaissance sincère.

## **A mes proches**

### **A Maman,**

Je ne sais même pas par où commencer tellement j'aurais de choses à dire... ce n'est pas un exercice facile et je vais sûrement oublier plein de choses. Je voulais te remercier pour tout ce que tu m'as apporté jusque là : ton amour, ton soutien sans faille dans tous les domaines, tous les jours et à n'importe quelle heure malgré la distance géographique depuis que j'ai quitté Cannes. Nos coups de téléphone quotidiens nous permettent d'être ensemble comme si j'étais encore à la maison. Merci pour tout ce que tu m'apportes et ce que tu fais pour moi, je ne te le dis peut-être pas assez mais je t'aime.

### **A Papa,**

J'aurais aimé te voir ce soir pour ce moment important de ma vie. J'espère que tu es fier de moi.

### **A mamie,**

Même si on se voit moins depuis que j'ai déménagé à Bordeaux, je pense très souvent à toi et je regrette nos déjeuners ensemble Tu as été présente depuis mon enfance et je t'en remercie. Nos roulllllades dans la piscine me manquent.

### **A Benguigui,**

Je sais que je ne suis jamais très bronzée et tu me le fais toujours remarquer, mais tu as pris une place importante dans ma vie depuis que tu es avec maman. Merci pour tous tes précieux conseils et ton humour.

### **A François et Christine,**

Vous avez toujours été là, pour m'accueillir en vacances, quand j'étais petite ou un peu moins, pour m'apporter la joie de votre famille dans les moments difficiles. Je vous avais même fait le cadeau de vous ramener des poux un été... j'espère continuer à vous voir régulièrement maintenant que je suis plus proche de Montauban.

### **A Arnaud et Romain,**

Même si on se voit moins souvent maintenant, vous voir reste toujours un grand plaisir. Nos vacances ensemble pendant nos jeunes années restent de super souvenirs, les matinées à jouer à Crash team racing ou à Pokémon, les vacances au Sénégal, ou à se traiter de tronche de cake, merci

pour ces bons moments que je n'oublierai pas !

### **A Pascal,**

Merci de t'être déplacé pour m'accompagner dans ce moment important.

### **A mes amis Bordelais**

Sophie, borgholita, on a mis longtemps à s'appriivoiser, mais notre amitié est tout simplement géniale. La VMitude n'est pas prête de nous quitter malgré le temps qui passe, cette colloc' à Chauffour nous a permis de nous connaître au quotidien et de faire ce super voyage à Bali (on passera les Bali bride, Sari Lauuu, Jean Michel mauvaise direction, and right and left). Ton amitié m'est précieuse et j'espère que ces bons moments seront encore nombreux. J'espère que tu ne trouveras pas ce message trop i, sinon tu te C !

Eugénie, toi que j'ai appris à connaître après Périgueux, l'une de mes meilleures amies, la seule qui me tague sur des publications gênantes et drôles (en espérant que le prochain message mignon ne sera pas dans 84 ans). Nos soirées et vacances ensemble resteront des souvenirs géniaux qui j'en suis sûre, seront encore nombreux, tout comme la piscine judaïque qui j'espère nous suivra encore longtemps dans nos danses endiablées! Je vais essayer de ne pas paniquer.

Marie-Céline, ces six mois sous le même toit m'ont permis de mieux te connaître et de faire de toi l'une de mes amies proches. Nos soirées à chanter sur le canapé me manquent déjà. Merci d'avoir été là dans les moments de moins bien, ton grain de folie fait de toi quelqu'un d'unique, ne change pas. Notre phrase fétiche, «je pense que...» me fait toujours autant rire, mais il y en a tellement (tête en pain de sucre, les galimatias, mon homme...). Que la femme schmer ne change jamais !

Julie, ma blanchi, l'une de mes plus grandes amies ici, je sais que l'on peut compter l'une sur l'autre, nos dîners, soirées et vacances ensemble sont à chaque fois de super moments. Je resterai Dame Gigi à tes yeux et j'adore (cf Macdo détrempté par le coca). Merci pour ton aide, pour m'avoir prêté ton appartement quand je voulais rentrer à Bordeaux. Je te souhaite tout le bonheur que tu mérites avec Antoine, qui j'espère ne t'a pas offert une bague qui grésille et qui siffle!

Claire, ma Bréalita, tu as été une rencontre fabuleuse dans mon parcours et même si tu t'épanouis maintenant à Paris, notre amitié est intacte. Merci pour tous ces moments de rire, de confidences, et

cette collocation de folie. La quête des bodys n'est pas finie! Vivement le mois de Mars prochain, pour fêter ton bonheur ensemble.

Agathe, ma voisine de chambre et co-interne, tu es un soleil au quotidien, je t'admire beaucoup pour ta détermination et ta force de caractère. J'espère ne pas rendre ma 16 (de joie) au cours de nos prochaines soirées!

Diane, mon pilier pendant notre semestre à Périgueux. Tu as été une oreille attentive et m'as épaulée tout au long de ce semestre, toi en mode «trans» qui n'écoutais rien et me faisais tout répéter, mais ça me manque tellement! On ne se voit pas au quotidien mais je sais que rien ne change et c'est bien le plus important. Je ne vous souhaite que du bonheur les titous...

Chloé, ma neurologue préférée, pour qui les protéines DYT n'ont plus de secret pour mon plus grand bonheur. Je te souhaite la plus belle des réussites. Tes conseils avisés dans tous les domaines me sont précieux, tout comme ton guacamole que tu réussis mieux que personne.

Margaux, mon petit bicou qui adooooore Despacito (ou pas!), on ne se voit pas souvent mais j'apprécie de refaire le monde avec toi. J'adore vraiment la couleur de tes Converse.

Julie, mon ancienne colloc', quelle belle rencontre dans l'herbe à Garorock! Une amitié pleine de rires et de confidences, une collocation riche en émotions et en ragots. Ton petit accent marmandais me régale et j'espère que nos soirées du jeudi au Milo's ont encore de beaux jours devant elles!

Claire, mon petit doggy tellement drôle et agile, imbattable au blind test, tu as toujours le mot pour rire ou pour reconforter, ton amitié m'est précieuse! Merci pour ta bonne humeur communicative.

Romain, le plus zen et le plus positif, tes conseils et tes bonnes ondes m'ont été précieuses. Tu as su faire les bons choix pour ta carrière qui est tellement prometteuse, je suis admirative de ton travail pour en arriver là ! Le «very bad trip» avec le bouclier à Périgueux reste l'une de tes plus grandes réussites et l'un de mes plus grands fou rires lors de ce semestre. Le 1279 en diabétologie n'avait pas la même saveur pour les avis lorsque tu répondais en allemand ! Merci pour tes conseils cardiologiques précieux qui m'ont sauvés pendant les remplacements.

Youyou, un vrai Gault&Millau, tes conseils pour trouver de bonnes adresses sont un bonheur. Merci

pour ces parties de franches rigolades à la maison et ces vidéos culturelles qui me font toujours rire.

Aux copains périgourdins: à Martin, le (G)rallu, pour qui les Visiteurs n'ont plus aucun secret et avec qui j'ai passé des soirées mémorables. A Maxence, toi qui as toujours été bienveillant dans les moments difficiles, et qui rend heureuse celle avec qui tu formes le plus beau des duos (rendez-vous in Agetmau, of course). A Davong, pour qui les bêtises dans le bendo sont une seconde nature et dont la radio de la main a fait le tour du monde. A Casa, dont je n'oublierai jamais la démarche en crabe à Bayonne.

A Tonton, tu as été une belle rencontre de mon 2<sup>ème</sup> semestre périgourdin.

Nicolas, j'ai toujours admiré tes compétences humaines et médicales, le tout additionné de beaucoup d'humour qui a égayé de nombreuses visites. Je n'oublierai pas le petit bonhomme en pain d'épice que tu m'avais acheté après ce cas compliqué en MIMI. J'espère néanmoins que les Converse fluo resteront au placard à l'avenir, nos avis n'étant pas toujours convergents en terme de chaussures (je ne mets plus plusieurs paires par ta faute, le breakdance et tout et tout) !

JB, l'une des mes plus belles rencontres, c'est grâce à toi que j'ai pris la décision de changer de voie. L'internat nous a souvent éloignés géographiquement mais j'ai toujours autant de plaisir à te voir, surtout autour d'un bon repas chez Venzetti.

Gildas, tu auras égayé une partie de mon été 2017, merci de m'avoir fait découvrir de bonnes bouteilles et des musiques que je n'aurais pas pensé apprécier. Même si ça n'a pas toujours été simple, tu comptes pour moi et je te souhaite le meilleur.

### **A mes co internes,**

A ceux que j'ai rencontrés en biologie et qui m'ont rendu ces deux premiers semestres un peu plus doux :

Mathieu, ma soubre préférée, nos gardes et remontrances «au saumon» resteront de super souvenirs, tout comme notre superbe team complétée par JB et Hugo.

Batiste, ou Simoneb comme le disait l'identifiant, tu as su me rassurer et m'apprendre plein de choses en hématologie, le tout accompagné de bonnes gourmandises.

A la team MIMI : mon premier semestre de médecine générale n'aurait pas été le même sans vous. Les visites épiques du vendredi matin, les déguisements coordonnés du jeudi soir, merci pour votre soutien et votre bonne ambiance en toutes circonstances.



A la team des urgences : Robin, Vincent, Juliette, Margot (ma dardardardar), Lucie, mes chouchous qui ont permis d'égayer ce semestre stressant et fatigant.

A la team diabéto : Pierre mon petit chat, tes changements quotidiens de parfum et tes blagues m'ont fait adorer ce semestre. Alice, tu m'as fait connaître les mugs Cath Kidston et les pauses thé à la mat', où on refaisait le monde, j'espère te revoir bientôt.

### **A mes amis niçois,**

A Cathy, tu es l'une de mes meilleures amies, tu connais quasiment tout de moi et vice-versa, malgré ces 9000 km qui nous séparent. J'espère avoir la chance de venir te voir un jour sur ton île, pour profiter ensemble du bon vivre qui y règne.

A Mathias, tu es parti t'exiler à Nancy pour la radiologie, nous entrevues lors de mon retour sur la Côte me font toujours autant plaisir. Je te souhaite la plus belle des réussites, et que tu puisses revenir exercer ton métier dans cette belle région niçoise que nous aimons tant.

A Alexandra, ma blondinette préférée qui me fait toujours trop rire et dont la bonne humeur est communicante. Te revoir lors de mes venues à Nice est à chaque fois un bon moment de plaisanterie et de bonne cuisine.

### **A mes chefs**

A l'équipe de MIMI, pour votre accueil et votre pédagogie pour des internes débutants.

A l'équipe des urgences, pour votre humour et votre gentillesse malgré tous les passages quotidiens.

A Brigitte et Charlotte, vos compétences et vos qualités humaines m'ont fait adorer mon semestre au cabinet. Brigitte, merci de m'avoir fait apprécier tes talents incontestables de cuisinière. Vous retrouver toutes les deux en tant que remplaçante est un réel plaisir.

Ophélie, j'ai beaucoup apprécié ce semestre à tes côtés, le dernier avant le grand bain, entre rigueur de travail et moments de complicité. Merci pour tout ton savoir transmis, que ce soit en médecine ou sur un mode de vie sans plastique ni emballages, ainsi que pour nos pauses thé et petites douceurs ! Maïté, nos séances BCG plus que laborieuses pour ma part et nos échanges sur plein de choses font de toi une personne que j'ai beaucoup appréciée.

Fabienne, mes journées au CeGIDD et au centre de planification n'auraient pas eu la même saveur sans ton agréable présence, j'ai beaucoup appris grâce à toi.

# Table des matières

<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	11
<b>I INTRODUCTION</b> .....	12
<b>II CONTEXTE</b>	
<b>A. PRE-REQUIS SUR LE DIABETE GESTATIONNEL</b> .....	13
1. Définition .....	13
2. Physiopathologie .....	13
3. Epidémiologie en France .....	16
4. Facteurs de risque .....	18
5. Modalités du dépistage .....	18
6. Surveillance .....	21
6.a Surveillance glycémique .....	21
6.b Surveillance obstétricale .....	22
7. Les règles hygiéno-diététiques .....	22
8. L'insulinothérapie comme traitement de référence .....	23
9. Place de l'éducation thérapeutique .....	24
10. Complications .....	25
10.a Complications foetales .....	26
10.b Complications néonatales .....	26
10.c Complications maternelles .....	27
10.d Complications à long terme .....	27
<b>B. LA VITAMINE D</b> .....	29
1. Physiologie de son métabolisme.....	29
2. Métabolisme au cours de la grossesse .....	30
3. Dosage et carence dans la population générale .....	30
4. Facteurs de risque de carence en vitamine D .....	32
5. Modalités de supplémentation .....	33
<b>III POURQUOI RECHERCHER UN LIEN ENTRE LA CARENCE EN VITAMINE D ET L'INSULINOTHERAPIE DANS LE CADRE D'UN DIABETE GESTATIONNEL ?</b> .....	35
1.A Car il existe un lien démontré entre la carence en vitamine D et l'insulinorésistance dans la population générale	
1.a L'étude de Chengdu de 2018.....	35
1.B Car il existe un lien démontré entre la carence en vitamine D et l'insulinorésistance chez les femmes enceintes	
1.a L'étude de Kashan de 2013 .....	36
1.b L'étude de Shanghai de 2016 .....	36
1.c L'étude de Téhéran de 2008 .....	37
1.d L'étude de Sydney de 2011 .....	37

2. Car il existe un lien démontré entre la carence en vitamine D et l'augmentation du risque de diabète gestationnel	
2.a L'étude de Sanandaj de 2016 .....	37
2.b L'étude de Sherbrooke de 2014 .....	38
2.c L'étude américaine de 2008 .....	38
2.d L'étude de Yazd de 2010 .....	38
3. Car il existe un lien entre la carence en vitamine D et les complications materno-fœtales, quelque soit le statut glucidique	
3.a La méta-analyse de 2016 .....	38
3.b La méta-analyse iranienne de 2013 .....	39
3.c Les études Asemi 2013a ; Grant 2013 ; Sablok 2015 .....	39
3. d L'étude de Wuxi de 2017 .....	39
4. Car il existe un lien entre le métabolisme de la vitamine D et l'insulinosécrétion	
4.a L'étude d'Indianapolis de 2018 .....	40
4.b L'étude de Penang de 2015 .....	40
<b>IV NOTRE ETUDE</b> .....	41
<b>A. ABSTRACT</b> .....	42
<b>B. OBJECTIFS</b> .....	43
<b>C. POPULATION ET METHODE</b> .....	44
<b>D. ANALYSE DES DONNEES</b> .....	47
<b>E. RESULTATS</b> .....	47
<b>F. DISCUSSION</b> .....	52
<b>G. CONCLUSION</b> .....	56
<b>V BIBLIOGRAPHIE</b> .....	57

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

**ACHOIS** : Australian CarboHydrates Intolerance Study

**ASG** : Autosurveillance glycémique

**DBP** : Vitamin D binding protein

**DG** : Diabète gestationnel

**DPP**: Diabetes Prevention Program

**DT2** : Diabète de type 2

**GCT** : Glucose challenge test (test de provocation au glucose)

**GSIS** : Glucose-stimulated insulin secretion

**GTT** : Glucose tolerance test (test de tolérance au glucose)

**HGPO** : Hyperglycémie provoquée orale

**HOMA-IR** : Homeostasis model assessment-insulinoreistance

**HPL** : Hormone placentaire lactogène

**HTA** : Hypertension artérielle

**IADPSG** : International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups

**IMC** : Indice de Masse Corporelle

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**QUICKI** : Quantitative insulin sensitivity check index

**RCIU** : Retard de croissance intra-utérin

**RCP** : Résumé des caractéristiques du produit

**SA** : Semaines d'aménorrhée

**Sniiram** : Système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie

**VDR** : Vitamin D receptor

**VGCC** : Voltage-gated calcium channel

## **LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES**

**Figure 1** : Recommandations françaises du dépistage du diabète gestationnel

**Figure 2** : Objectifs glycémiques dans le diabète gestationnel

**Figure 3** Seuils de vitamine D circulante recommandés

**Figure 4** : Exemple de fiche patiente accessible sur le site MyDiabby

**Figure 5** : Flowchart de l'étude

**Figure 6** : Répartition des dosages de vitamine D selon le mois de l'année

## I INTRODUCTION

Le diabète gestationnel, trouble de la régulation glycémique diagnostiqué au cours de la grossesse (1), connaît une prévalence en augmentation depuis plusieurs années. Les conditions de dépistage évoluent et de nombreuses études se penchent sur les facteurs de risque et l'utilisation d'alternatives à l'insuline (2).

La vitamine D, dont le métabolisme intervient dans de nombreuses cascades enzymatiques, aurait un rôle dans le métabolisme glucidique. De nombreuses études portant sur un lien éventuel entre le taux de vitamine D et son implication dans l'équilibre du diabète (gestationnel ou non) sont répertoriées. Les récentes études à ce sujet ont principalement étudié le lien entre la carence en vitamine D et l'augmentation du risque de développer un diabète gestationnel. Cependant, les recommandations en terme de dépistage de la carence et de modalités de supplémentation restent floues.

Nous avons émis l'hypothèse que les patientes présentant un diabète gestationnel ainsi qu'une carence en vitamine D seraient plus sujettes à un traitement par insuline qu'en cas de taux normal.

## II PRE-REQUIS SUR LE DIABETE GESTATIONNEL

### 1. Définition

Le diabète gestationnel (DG) est défini par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) « comme une hyperglycémie de sévérité variable, apparue ou diagnostiquée pour la première fois au cours de la grossesse, quels qu'en soient l'ancienneté, le traitement ou l'évolution dans le post-partum. » Cette définition inclut l'éventualité d'un diabète de type 2 préexistant, méconnu et découvert pendant la grossesse. (1) (3)

On distingue deux entités différentes :

► un diabète patent, le plus souvent un diabète de type 2 (DT2) qui est préexistant à la grossesse mais diagnostiqué à l'occasion de celle-ci et qui persistera dans le post-partum. Il s'agit d'un diabète (glycémie à jeun  $\geq 1.26$  g/l) méconnu car asymptomatique. Il concerne environ 15% des cas de diabète gestationnel.

► une anomalie du métabolisme glucidique qui apparaît au cours de la grossesse, en général en deuxième partie et disparaissant dans le post-partum, du moins temporairement. Ce dernier désigne l'entité que l'on appelle diabète gestationnel. On retient le diagnostic de diabète gestationnel lorsque la glycémie à jeun est supérieure ou égale à 0.92 g/l. (3)

### 2. Physiopathologie

« La grossesse est caractérisée par un état diabétogène ». Bien que la majorité des femmes enceintes parvient à maintenir une tolérance glucidique normale, dans certains cas les mécanismes sont dépassés, ce qui conduit au diabète gestationnel. Les facteurs influant sur la survenue d'un DT2 s'apparentent à ceux intervenant dans la survenue du DG. On considère donc que le diabète gestationnel est une forme particulière de DT2. (4)

#### L'insulinorésistance

Lors du deuxième trimestre de grossesse, les besoins en insuline augmentent progressivement. « La grossesse est en réalité le meilleur exemple physiologique de l'insulinorésistance ». Lorsque l'insulinosécrétion est insuffisante pour pallier l'insulinorésistance, apparaissent des troubles de la régulation glycémique. Les mécanismes sont semblables à ceux du diabète de type 2, ce qui tendrait à expliquer le fait que l'évolution se fait fréquemment vers un diabète de type 2.

L'insulinorésistance est un phénomène physiologique au cours de la grossesse qui permet l'épargne du glucose disponible par le fœtus. Ce phénomène est progressif et réversible. Une étude ancienne de Yens *et al.* avait montré l'augmentation de l'insulinosensibilité au premier trimestre, puis une élévation de la glycémie et de l'insulinémie en seconde partie de grossesse.

Cousins *et al.* ont montré qu'il y avait « une augmentation significative de l'indice de sensibilité à l'insuline entre le troisième trimestre de grossesse et le post-partum ». (4)

Quels sont les mécanismes impliqués dans l'insulinorésistance ? Ces mécanismes sont à l'heure actuelle encore mal connus, mais il a été évoqué une anomalie de l'insuline à son récepteur, ou des anomalies post-récepteurs. Les différentes études réalisées à ce sujet montrent des résultats contradictoires : certaines ont montré que la liaison de l'insuline à son récepteur était diminuée, alors que d'autres montraient qu'elle était inchangée ou augmentée. L'insulinorésistance ne semble donc pas être expliquée par des troubles d'affinité de l'insuline à son récepteur. (4)

D'autres données sont plutôt en faveur d'un mécanisme post-récepteur. Certaines études ont observé la surexpression de la différenciation d'une glycoprotéine, nommée PC-1, chez des patients insulinorésistants, qu'ils soient diabétiques ou non. Cette glycoprotéine pourrait inhiber l'activité tyrosine kinase du récepteur *in vitro*. Les taux de PC-1 sont significativement plus élevés chez les patientes enceintes. L'étude de Shao *et al.* a montré que le contenu en PC-1 du muscle squelettique était augmenté de 63 % dans le groupe DG (versus patientes enceintes  $p < 0.005$ ) et de 206 % (versus patientes non enceintes  $p < 0.001$ ). PC-1 pourrait jouer un rôle dans la diminution de l'activité tyrosine kinase du récepteur à l'insuline et contribuer à l'insulinorésistance du DG. (5)

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 contrôle, ce qui explique en partie la diminution de la tolérance glucidique pendant la grossesse.

### **L'hyperinsulinisme**

La grossesse est caractérisée par des modifications à la fois structurales et fonctionnelles des îlots de Langerhans qui peuvent expliquer en partie les modifications rencontrées (on note une hypertrophie et une hyperplasie des cellules béta). Il y a donc de façon réactionnelle une augmentation jusqu'à quatre fois de l'insulinosécrétion pour maintenir une glycémie normale.

Au cours de la grossesse, on note notamment l'augmentation de l'insulinémie à jeun, avec multiplication des taux par deux entre le premier et le dernier trimestre. Certaines études n'ont pas noté de différence significative au niveau de l'insulinémie à jeun entre les patientes enceintes normo-tolérantes et celles avec un DG. D'autres études ont prouvé que l'insulinémie à jeun était plus élevée chez les patientes présentant un DG : il semble que les patientes obèses présentant un DG ont

les insulinémies à jeun les plus élevées.

Il y a également des différences en ce qui concerne l'insulinosécrétion : après une hyperglycémie provoquée orale (HGPO), les insulinémies des femmes enceintes en général sont plus élevées. Les patientes avec un DG ont un pic plasmatique d'insuline plus tardif et moins important que chez les patientes avec une tolérance glucidique normale.

Comment expliquer ces anomalies ?

« Les mécanismes cellulaires qui peuvent en partie expliquer ces anomalies sont l'excès de proinsuline (précurseur de l'insuline). » En effet, l'augmentation de façon importante de la proinsulinémie en première moitié de grossesse des patientes avec un DG semble être prédictif d'une détérioration de l'équilibre glycémique en fin de grossesse.

Grâce à des méthodes utilisant des traceurs radio-isotopiques, il a été démontré que le turn-over du glucose et des acides-aminés était similaire dans le DG et dans les grossesses non compliquées, alors que l'insulinémie était trois à quatre fois plus élevée dans le groupe DG. Cela suggérerait que les patientes atteintes de DG présentent une insulino-résistance plus élevée, à la fois pour le métabolisme glucidique mais également protéique. (4)

### **Les modifications hormonales et le métabolisme du glucose au cours de la grossesse :**

Les modifications hormonales de la grossesse sont nombreuses : augmentation du taux de prolactine, de cortisol, de progestérone ainsi que l'hormone placentaire lactogène (HPL).

Les oestrogènes jouent un rôle dans le métabolisme glucidique : chez les rats traités par ces hormones, la glycémie décroît et l'insulinémie augmente après injection de glucose en intraveineux. De plus, lorsque l'on réalise des cultures de cellules adipocytaires de rats en présence d'oestrogènes, la liaison de l'insuline à son récepteur est accrue.

La progestérone (dont la concentration s'élève entre le 35<sup>ème</sup> jour de grossesse et 32 SA) augmente la réponse insulinosécrétoire au glucose chez le rat.

Le taux de prolactine augmente au cours de la grossesse, et lorsque les cellules de rats sont incubées en présence de prolactine, la sécrétion d'insuline est augmentée. Skouby *et al.* n'ont pas observé de différences entre les taux basaux de prolactine parmi les deux groupes de femmes enceintes avec et sans diabète gestationnel. (6) Aucune corrélation n'a été retrouvée entre la prolactinémie et la détérioration glucidique. Pour Michaels *et al.*, la prolactine stimulerait la communication intercellulaire des cellules bêta des îlots pancréatiques, et elle pourrait être nécessaire à la stimulation de l'hypertrophie des cellules pancréatiques maternelles. (7)

Le cortisol est une hormone diabétogène. Rizza *et al.* ont montré lors d'un clamp euglycémique hyperinsulinique associé à une perfusion de cortisol pendant 24 heures, une augmentation de la



production hépatique de glucose et une diminution de l'insulinosensibilité. (8)

La leptine, dont le taux s'élève au cours de la grossesse, joue un rôle dans le métabolisme glucidique. En effet, Festa *et al.* qui ont étudié les taux de leptine lors d'une HGPO chez des patientes normo-tolérantes et des diabètes gestationnels, ont retrouvé une hypoleptinémie chez celles présentant un diabète gestationnel. (9) Cependant, ces résultats n'ont pas été confirmés par l'étude plus récente de Kautzky-Willer *et al.* qui retrouvait plutôt une hyperleptinémie chez les patientes présentant un diabète gestationnel. (10)

Des études complémentaires seraient nécessaires pour évaluer l'impact de la leptine sur les tissus périphériques et son rôle dans l'insulinorésistance et l'insulinosensibilité. (4)

Comment expliquer la prévalence plus fréquente de la macrosomie en cas de DG ? « Du fait du mécanisme de diffusion facilitée à travers le placenta (la fonction des transporteurs membranaires placentaires du glucose ne semble pas modifiée dans le diabète gestationnel), l'hyperglycémie maternelle entraîne une hyperglycémie foetale ». Cela a pour conséquence un hyperinsulinisme foetal réactionnel, qui favorise la macrosomie car l'insuline est un facteur de croissance. Cet excès de croissance ne porte pas sur la taille du fœtus mais sur le poids par augmentation du tissu adipeux (4).

### **3. Epidémiologie en France**

En 2004, le registre Audipog renseigné par des maternités volontaires (publiques ou privées) de toutes les régions de France, rapportait une prévalence du DG de 3.8 %. En 2010, l'Enquête nationale périnatale (ENP) avait estimé la prévalence du DG à 7.2 %.

En 2015, la prévalence du diabète gestationnel en France parmi les accouchements à plus de 22 SA était de 7.24 %. (11)

L'interprétation de ces évolutions de prévalence semble limitée car elle reste très dépendante des pratiques de dépistage, des méthodologies des différentes études et des nouvelles recommandations. Cependant, ces résultats tendent à suggérer une augmentation de cette prévalence, « en accord avec les données de la littérature qui pointent un développement des habitudes de vie obésogènes ». (11)

Une étude menée entre 2002 et 2010 dans un hôpital Français en région parisienne (avant le changement des recommandations françaises pour le dépistage du DG) a montré une stabilité de la prévalence du DG lors de cette période. (12)

Par ailleurs, une étude menée en France en 2014 dans une zone à forte diversité ethnique suggère que « par rapport aux femmes européennes, la prévalence du DG serait plus élevée chez les femmes

originaires du Maghreb et moins élevée chez celles originaires d'Afrique subsaharienne.» (13)

En 2012, en France métropolitaine, la prévalence du diabète gestationnel était de 8 % (étude Epifane). Les comparaisons de la prévalence du DG sont difficiles entre les pays du fait de la variabilité des pratiques de dépistage ; la prévalence du DG a été estimée entre 2 et 6 % des grossesses en Europe, dans les années 2000. Les valeurs étaient plus élevées dans le sud de l'Europe. Cette prévalence française de 8 % a été estimée après changement des recommandations : une étude réalisée dans le Nord-Pas-de-Calais a montré que l'utilisation de nouveaux seuils multiplierait par deux le taux de DG. La prévalence est passée de 6.3 % en 1996 à 14 % en 2011 dans cette région. Au niveau national, l'impact semble moins important avec une prévalence de 7.2 % en 2010 contre 8 % en 2012, donc loin d'un doublement de la prévalence évoqué comme conséquence d'une modification des seuils glycémiques recommandés par l'IADPSG (International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups). (11)

La mise en place d'un système de surveillance de l'épidémiologie du DG à partir des données du Système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie (Sniiram) permettrait d'évaluer les évolutions de sa prévalence, ainsi que les données en rapport avec la consommation médicale et les hospitalisations qui y seront liées.

« Une étude prospective monocentrique française a estimé la prévalence du diabète gestationnel à 14 % avec les critères de l'IADPSG, ce qui en fait l'une des pathologies les plus fréquentes au cours de la grossesse. » (14)

La survenue du DG au cours d'une grossesse est en constante augmentation depuis quelques années en raison de différents facteurs : évolution des habitudes alimentaires, augmentation de l'âge maternel moyen lors des grossesses et élévation de l'IMC. (15)

Les études récemment publiées, notamment en Amérique du Nord et en Australie, montrent une tendance à l'augmentation de la prévalence du diabète gestationnel. *Getahun et al.* ont montré qu'il existait une augmentation de prévalence du diabète gestationnel : jusqu'à + 260 % chez les patientes Noires de moins de 25 ans contre + 13 % chez les Caucasiennes, + 197 % chez les patientes Noires de la tranche 25-34 ans et + 94 % chez les Caucasiennes. (16)

L'incidence du diabète gestationnel est donc croissante, en rapport avec les méthodes de dépistage qui sont plus strictes, de par l'augmentation de la prévalence du surpoids et de l'obésité, mais également parce que les femmes ont des grossesses à un âge de plus en plus tardif.

## 4. Facteurs de risque

Différents facteurs de risque ont été identifiés :

- la surcharge pondérale avant la grossesse : le seuil est défini par un IMC entre 25 et 30 kg/m<sup>2</sup> selon les études et les recommandations internationales
- âge : seuil entre 25 et 40 ans selon les études et les recommandations internationales
- origine ethnique (les femmes d'origine caucasienne sont à plus faible risque)
- antécédents familiaux au premier degré de diabète
- antécédents personnels de diabète gestationnel, de macrosomie ou de mort foetale *in utero*
- syndrome des ovaires polykystiques. (17)

## 5. Modalités du dépistage

Comme cité précédemment, l'IADPSG a proposé de nouveaux seuils glycémiques en 2010 suite à l'étude HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome), qui ont été basés sur l'utilisation d'un test d'HGPO avec charge de 75g de glucose. (11)

Cette étude HAPO, observationnelle en double aveugle, « avait pour objectif de clarifier l'association entre hyperglycémie maternelle et complications périnatales après réalisation d'une glycémie à jeun et 2 heures après ingestion de 75 g de glucose (test OMS) entre 24 et 32 SA ». (11)

### À qui s'adresse le dépistage?

La stratégie retenue doit permettre d'identifier les patientes à haut risque d'événements pathologiques tout en préservant les autres d'une intervention excessive. Il s'agit donc d'un dépistage ciblé. L'objectif, en début de grossesse, est de diagnostiquer un diabète de type 2 méconnu, en présence des facteurs de risque suivants :

- antécédents familiaux de diabète chez les apparentés au premier degré
- surpoids (IMC préconceptionnel > 25 kg/m<sup>2</sup>)
- antécédent personnel de diabète gestationnel
- antécédents obstétricaux (malformation ou mort foetale inexpliquée, macrosomie)
- âge supérieur ou égal à 35 ans, ethnie à prévalence élevée de diabète (Asie, Antilles, Afrique du Nord). (18)

Chez ces patientes, il est recommandé de prescrire un dosage de la glycémie à jeun au premier trimestre de grossesse (grade B). Environ 15% des DG sont des DT2 méconnus. Le dosage de

l'HbA1c comme méthode diagnostique n'est pas recommandée en France. Cependant, en cas de DT2 découvert en début de grossesse, cette mesure pourrait être utile pour préciser l'équilibre glycémique périconceptionnel (accord professionnel). (11) (19)

En l'absence de ces facteurs de risque, le bénéfice du dépistage et son rapport coût-efficacité restent à évaluer. Cependant, la décision de dépister doit faire l'objet d'une évaluation individuelle et peut se justifier même en l'absence de facteurs de risque dans certaines populations, notamment non caucasiennes. (17)

Entre 24 et 28 SA, un dépistage ciblé est proposé aux femmes présentant les facteurs de risque précédemment cités. Il repose sur plusieurs arguments :

- la présence d'un diabète gestationnel non traité augmente la morbidité maternelle (prééclampsie, césarienne) et foetale (macrosomie principalement)
- il existe un test de dépistage valide et fiable
- la prise en charge thérapeutique d'un diabète gestationnel a une efficacité démontrée sur l'incidence des complications

Il existe actuellement deux méthodes diagnostiques entre 24 et 28 SA :

- **la méthode en deux temps** : dosage de la glycémie 1 heure après ingestion de 50 g de glucose, puis dosage de la glycémie après ingestion de 100g de glucose
- **la méthode en un temps** : dosage de la glycémie 1 heure et 2 heures après ingestion de 75 g de glucose (19)

Les deux méthodes ont montré une bonne reproductibilité. L'étude HAPO a montré que la méthode en un temps « a l'avantage d'une meilleure tolérance, d'une réduction du délai de prise en charge et d'une meilleure observance ».

Certaines études montrent que le dépistage en deux temps est moins onéreux (car le diagnostic est posé dans 40 à 60 % des cas dès le dépistage à 50 g). Cependant, le dépistage en un temps semble être la bonne stratégie en terme de coût-efficacité.

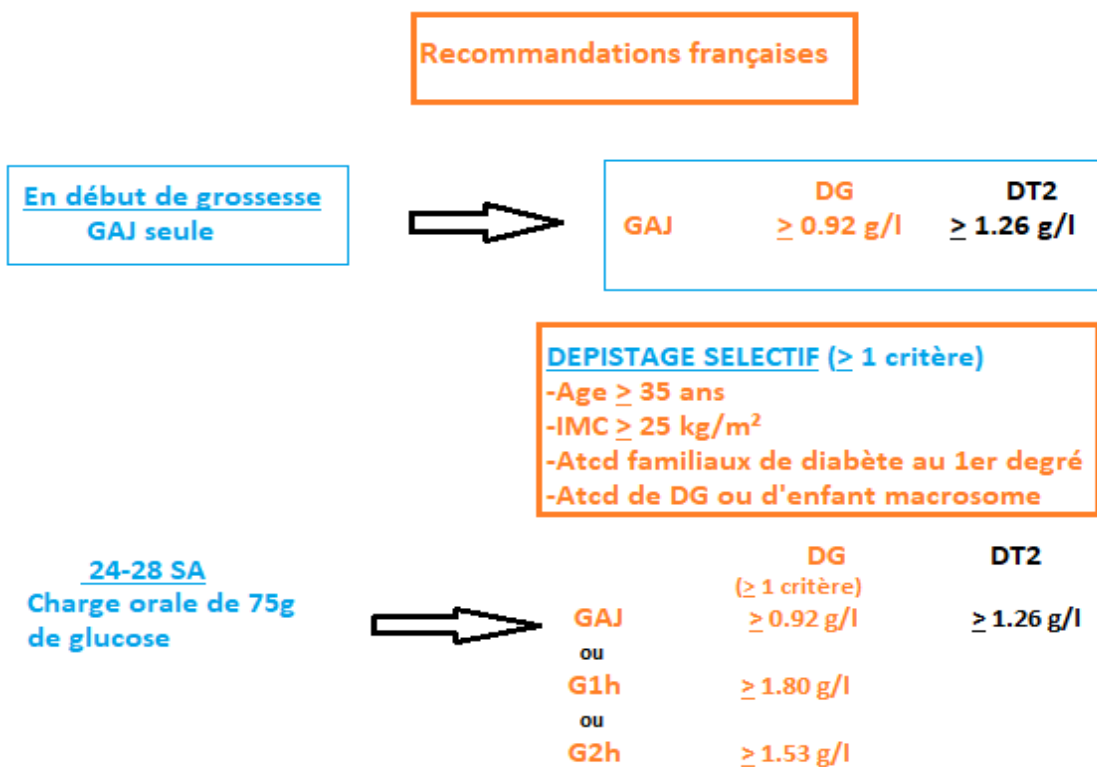
L'étude de Werner *et al.* a cherché à comparer le rapport coût-efficacité de 3 stratégies de dépistages : pas de dépistage, dépistage en deux temps et HGPO à 75g de glucose avec les seuils de l'IADPSG. Elle montre que le dépistage avec l'HGPO à 75g serait la meilleure stratégie en terme de coût-efficacité si les femmes diagnostiquées ont une surveillance prénatale plus importante : cela permet de diminuer les risques de prééclampsie, de traumatisme obstétrical et foetal ainsi que les

risques de développer ultérieurement un diabète de type 2 si les conseils prodigués sont appliqués en postnatal. (15)

En se basant sur l'étude HAPO, les spécialistes français, en accord avec les recommandations internationales, proposent comme critères diagnostiques (HGPO avec charge orale de 75 g de glucose) entre 24 et 28 SA :

- une glycémie à jeun  $\geq 0.92$  g/l
- et/ou glycémie à H +1 après charge de glucose  $\geq 1.80$  g/l
- et/ou glycémie à H + 2 après charge de glucose  $\geq 1.53$  g/l (20)

En début de grossesse, l'IADPSG a proposé de réaliser une glycémie à jeun chez les patientes « à risque » et de retenir la valeur de 0.92 g/l comme seuil de diagnostic de DG. On pose le diagnostic de DT2 en début de grossesse si la glycémie à jeun est  $\geq 1.26$  g/l. Le dosage de la glycémie à jeun chez les patientes ayant au moins un facteur de risque est très important car celles avec un DT2 pré-gestationnel doivent être repérées. En effet, la morbidité materno-foetale est importante, principalement en ce qui concerne le risque de malformations congénitales. La proportion de DG qui correspond à un DT2 méconnu est estimée entre 8 et 15%. (20)



**Figure 1** : recommandations françaises du dépistage du diabète gestationnel (21)

Avec un dépistage systématique plutôt qu'un dépistage ciblé, le nombre de faux négatifs diminue mais le nombre de faux positifs s'accroît.

Il a été démontré qu'il existe un continuum entre les niveaux glycémiques maternels et les complications materno-foetales (grade B). Le choix de ces seuils glycémiques est arbitraire, mais il est recommandé d'appliquer ces critères (accord professionnel). (20)

À plus long terme, 10 à 60 % des femmes qui ont eu un diabète gestationnel développeront un diabète de type 2. Les enfants nés d'une mère ayant eu un diabète gestationnel ont un risque ultérieur accru d'obésité et de diabète de type 2. (19)

## 6. Surveillance

### 6.a Surveillance glycémique

L'autosurveillance glycémique (ASG) permet de façon pluriquotidienne de surveiller l'efficacité des mesures hygiéno-diététiques, et d'indiquer une éventuelle insulinothérapie si les résultats obtenus ne sont pas dans les objectifs. L'ASG est indispensable en cas d'insulinothérapie afin d'adapter les doses d'insuline. Elle doit être faite entre 4 et 6 fois/jour (à jeun, et 2h après les repas) selon le traitement et l'équilibre glycémique obtenu. (22) (23)

Quels objectifs glycémiques sont recommandés ? L'objectif validé est d'obtenir une glycémie à jeun inférieure à 0.95 g/l (grade A). Il n'existe pas de données dans la littérature suggérant de privilégier la mesure postprandiale à 1 heure ou 2 heures, ni les seuils retenus : 1.30 g/l ou 1.40 g/l à une heure, ou 1.20 g/l à deux heures. On conseille actuellement ce dernier (grade A).

#### Objectifs glycémiques à atteindre en cas de diabète chez la femme enceinte

<b>Glycémie à jeun</b>	< 0.95 g/l	5.3 mmol/l
<b>Glycémie post-prandiale 1h30 après la fin du repas</b>	< 1.20 g/l	6.7 mmol/l

\* ou 2h après le début du repas

**Figure 2 :** Objectifs glycémiques dans le diabète gestationnel (24)

## **6.b Surveillance obstétricale**

En cas de diabète gestationnel et en l'absence d'autres pathologies ou facteur de risque associés, il n'y a pas d'arguments justifiant un suivi plus fréquent que mensuel. D'après les recommandations émises par la HAS sur le suivi des femmes enceintes, les femmes atteintes d'un diabète gestationnel peuvent être suivies par une sage-femme ou un médecin généraliste mais l'avis d'un gynécologue-obstétricien et d'un diabétologue reste nécessaire.

Dans certains cas, une surveillance plus rapprochée qu'une surveillance mensuelle peut être nécessaire : âge maternel élevé, surpoids, obésité, antécédent d'HTA (hypertension artérielle) chronique ou de néphropathie, mauvais équilibre glycémique. Cette surveillance passe par la mesure de la pression artérielle et par la recherche d'une protéinurie. (22)

« La pertinence des estimations pondérales échographiques est limitée, l'erreur moyenne de l'estimation varie de 8 à 15 %. L'utilité de la recherche d'hypertrophie septale n'a pas été démontrée. En l'absence de restriction de croissance ou d'hypertension artérielle gravidique associée, la réalisation d'un doppler ombilical n'a pas d'utilité démontrée. » (25)

Dans les cas de diabètes gestationnels mal équilibrés ou sous insuline, un suivi échographique mensuel peut être proposé, et un enregistrement cardiaque foetal hebdomadaire est discuté en fonction des facteurs de risques associés.

Certains auteurs estiment que le risque d'anomalies congénitales est augmenté chez les femmes ayant un diabète gestationnel lorsque l'HbA1c est supérieure à 7 %, ou lorsque la glycémie à jeun est supérieure à 1.20 g/l lors du diagnostic, ces cas correspondant probablement à des DT2 méconnus.

Les britanniques recommandent une analyse soigneuse de la coupe des 4 cavités cardiaques en cas de diabète gestationnel, ceci ne modifiant par les pratiques françaises car cette coupe est recommandée lors des échographies obstétricales des deuxième et troisième trimestres. (25)

## **7. Les règles hygiéno-diététiques**

« La prise en charge diététique est la pierre angulaire du traitement du DG ». (22)

Elle débute par une enquête à la recherche d'erreurs alimentaires. Il faut adapter le régime en fonction du poids avant la grossesse et de la prise de poids. L'apport calorique doit être déterminé individuellement selon l'IMC préconceptionnel, la prise de poids au cours de la grossesse et les habitudes alimentaires. L'apport calorique journalier recommandé est entre 25 et 35 kcal/kg/j, une restriction calorique est indiquée en cas d'obésité mais ne doit pas être inférieure à 1600 kcal/j

(accord professionnel). L'alimentation doit comporter 40 à 50 % de glucides en privilégiant les index glycémiques faibles et les fibres (accord professionnel). La ration calorique journalière est comprise entre 1800 et 2200 kcal, réparties en 3 repas et 2 collations. Le niveau calorique peut être abaissé mais « sans jamais descendre en-dessous de 1600 kcal/j, en cas d'obésité ou de prise de poids excessive (plus de 1.8 kg/mois chez une femme de poids normal ou 0.9 kg/mois chez une femme obèse). »

Dans le cadre du contrôle du DG, les glucides à index glycémique faible ainsi que les fibres pourraient avoir un intérêt (accord professionnel).

En l'absence de contre-indication obstétricale, une activité physique régulière d'environ 30 minutes trois à cinq fois par semaine est recommandée (grade C). (26)

## **8. L'insulinothérapie comme traitement de référence**

### **Place des ADO**

Depuis quelques années, des traitements alternatifs à l'insuline par des antidiabétiques oraux ont été envisagés. 20 % des diabètes gestationnels sont insulino-réquirants, et la simplicité d'emploi des ADO en ferait une alternative intéressante à l'insuline. Les données existantes sur les femmes enceintes qui y ont été exposées sont peu nombreuses (seuls le glibenclamide et la metformine ont été testés), mais aucun effet malformatif n'a été retenu, ni aucun effet néonatal particulier. Un suivi clinique à long terme de ces enfants est indispensable. A l'état actuel des choses, ces deux médicaments n'ont pas l'autorisation de mise sur le marché pendant la grossesse. (27)

Dans un essai randomisé incluant 751 femmes enceintes et ayant un DG insulino-réquirant, la metformine a été comparée à l'insuline. La metformine (classe des biguanides) est une molécule qui traverse la barrière placentaire. Elle était débutée à la posologie de 500 mg/j, puis augmentée progressivement jusqu'à une dose maximale de 2500 mg/j. Bien que les complications périnatales et l'acceptabilité du traitement soient meilleures, 46.3 % des patientes du groupe « metformine » ont dû être traitées par l'insuline. Il n'y avait pas de différence significative concernant les complications néonatales, cependant la prématurité était plus fréquente dans le groupe metformine ( $p = 0.04$ ). (28)

L'autre classe médicamenteuse de choix est celle des sulfamides hypoglycémisants, également pris par voie orale, ils sont peu coûteux et mieux acceptés par les patientes que l'insulinothérapie.

Les données de la littérature ont montré que le contrôle de la glycémie et le taux de complications néonatales étaient comparables entre l'insuline et les sulfamides hypoglycémisants. Cependant, « les faiblesses méthodologiques des études réalisées font que la plupart des pays européens ne



recommandent pas leur utilisation dans le traitement du DG : manque de puissance pour démontrer l'absence de différence du taux de complications néonatales entre les deux traitements, hétérogénéité des critères rapportés, biais inhérents aux études observationnelles. » (15)

Des études récentes rétrospectives ont montré des effets potentiellement néfastes sur les nouveaux-nés de mères traitées par sulfamides hypoglycémiantes lors d'un DG : augmentation du nombre d'admissions en réanimation néonatale, du nombre d'hypoglycémies néonatales, de détresse respiratoire, de macrosomie ou de traumatisme obstétrical. Ces éléments, ainsi que les conclusions de récentes méta-analyses et d'éditoriaux ont permis de conclure que les antidiabétiques oraux tels que la metformine ou les sulfamides hypoglycémiantes ne devaient pas être utilisés actuellement dans le traitement du DG car ils étaient inférieurs à l'insuline. (27)

L'insulinothérapie doit être instaurée si les objectifs glycémiques ne sont pas atteints après une à deux semaines de règles hygiéno-diététiques. En fonction des résultats, on propose habituellement 2 à 4 injections par jour : l'insuline retard (ou insuline lente) permet d'assurer les besoins de base, et l'injection du soir permet de contrôler la glycémie du matin ; l'insuline rapide permet de contrôler les glycémies post-prandiales. La dose initiale instaurée est souvent faible (de 2 à 4 UI), « et l'augmentation se fait par paliers de 2 UI en fonction de la glycémie capillaire post-prandiale obtenue la veille pour le même repas. » L'éducation thérapeutique de la patiente est primordiale : elle doit connaître les symptômes d'hypoglycémie, et savoir comment augmenter les doses d'insuline en fonction des résultats de glycémie capillaire car l'insulinorésistance augmente progressivement au cours de la grossesse. (15)

## **9. Place de l'éducation thérapeutique**

La prise en charge optimale du DG requiert l'adhésion immédiate et éclairée de la patiente au suivi et à la surveillance de la maladie (équilibre alimentaire, objectifs glycémiques), mais également des compétences spécifiques à cette pathologie (manipulation du matériel d'autosurveillance glycémique, apprentissage des modalités d'injection d'insuline et d'adaptation des doses).

Ce cheminement dans l'acquisition de nouvelles compétences s'accomplit dans ce contexte émotionnel particulier qu'implique la grossesse et la notion de responsabilité de la future maman à l'égard du bon déroulement de sa grossesse. On retrouve fréquemment de l'angoisse et de la culpabilité lors de l'annonce du diagnostic, qui sont renforcées par les représentations de la maladie

diabétique.

Des programmes d'éducation thérapeutique dans le cadre du diabète gestationnel ont vu le jour en France depuis quelques années (programme DIAMAT en Midi-Pyrénées mis en place depuis 2003). (29) (30)

## 10. Complications

Les publications récentes ont montré que le traitement du DG était essentiel, même dans les formes modérées. Cela permet une prise en charge spécifique des risques de complications materno-fœtales : mesures pour obtenir une normoglycémie, surveillance obstétricale.

L'étude australienne ACHOIS (Australian CarboHydrates Intolerance Study) de 2005, multicentrique et randomisée a étudié l'influence de la prise en charge thérapeutique du diabète gestationnel et de l'éducation thérapeutique : un groupe « intervention » qui bénéficiait de conseils personnalisés par une diététicienne, l'éducation à l'auto-surveillance glycémique et une éducation à l'insulinothérapie, et un groupe « suivi classique » avec des patientes ignorant leur diabète gestationnel, mais qui pouvaient recevoir un traitement en cas de signes cliniques évoquant des glycémies élevées. Les complications périnatales étaient significativement plus faibles dans le groupe « intervention » (4 % dans le groupe « suivi classique » contre 1 % dans le groupe « intervention »  $p = 0.01$ ). Trois mois après l'accouchement, les données sur l'humeur et la qualité de vie des patientes ont révélé des taux plus faibles de dépression dans le groupe intervention.

L'aspect éthique de cette étude peut être controversé, mais elle a été réalisée lors de modifications des critères OMS du diabète gestationnel et les auteurs précisent que le dépistage du diabète gestationnel n'est pas systématique en routine.

Cela prouve donc qu'une prise en charge active permet d'améliorer la qualité de vie des patientes et l'éducation thérapeutique y tient une place de choix. Cependant, les résultats de cette étude ne permettent pas de préciser le niveau d'hyperglycémie pour lequel une intervention est bénéfique.

(31)

Les effets à long terme ne sont pas négligeables, telle qu'une incidence accrue de diabète pour la mère et un risque de surpoids ou d'obésité pour l'enfant. (19)

Deux études de cohortes randomisées et contrôlées ont démontré que l'absence de traitement, ou un traitement insuffisant du DG était associé à une augmentation significative de la morbidité périnatale : pré-éclampsie ou HTA gravidique (8,6 % contre 13,6 % ;  $p = 0,01$ ), dystocie des épaules (1,5 % contre 4 % ;  $p = 0,02$ ), accouchement par césarienne (26,9 % vs 33, 8%,  $p = 0,02$  ). (32)

Une étude multicentrique, randomisée réalisée par Landon *et al.* a évalué l'intérêt de prendre en charge les formes modérées de DG sur la morbidité materno-foetale. Les patientes avaient une glycémie à jeun  $< 0.95$  g/l mais un résultat anormal lors de l'HGPO. Les patientes étaient randomisées dans le groupe « traitement » ou dans le groupe « contrôle » : le groupe « contrôle » a été suivi de façon habituelle, le groupe « traitement » a bénéficié d'une prise en charge diététique associée à une autosurveillance glycémique pluriquotidienne et à une insulinothérapie si besoin. Le critère de jugement principal était un critère composite regroupant la prématurité, la mortalité périnatale et les complications néonatales. Cette étude n'a pas pu montrer de différence significative entre les deux groupes pour ce critère composite. Cependant, elle a démontré une diminution du poids de naissance, de la dystocie des épaules et du taux de césarienne. La prise de poids était également diminuée dans le groupe « traitement » :  $2.8 \pm 4.5$  kg versus  $5.0 \pm 3.3$  kg ;  $p < 0.001$ . Cette étude a montré également que la prise en charge des formes modérées de DG était associée à une réduction de la pré-éclampsie et de l'HTA gravidique. De plus, la prise de poids a été moins importante dans le groupe « traitement » ( $2.8 \pm 4.5$  kg versus  $5.0 \pm 3.3$  kg ;  $p = 0.001$ ). (32)

Le diabète gestationnel peut entraîner différentes complications. En effet, l'hyperinsulinisme induit chez le fœtus va entraîner une macrosomie dans 15 à 30 % des cas selon les études. On définit la macrosomie comme un poids de naissance supérieur à 4000 g, certains auteurs retiennent la limite de 4500 g à terme ou un poids supérieur au 90<sup>ème</sup> percentile pour un âge gestationnel donné. On note qu'entre 4 et 11 % des macrosomies présentent des complications à l'accouchement.

### **10.a Complications foetales**

- la macrosomie (poids de naissance de plus de 4 kg) en est la principale, l'obésité maternelle est un facteur de risque surajouté
- l'augmentation modérée de la fréquence des malformations par rapport à la population générale est liée vraisemblablement à l'existence de cas de DT2 méconnu

En ce qui concerne la macrosomie, la plupart survient chez des patientes indemnes de diabète gestationnel (moins de 10 % des macrosomies seraient attribuables à un diabète gestationnel). La surcharge pondérale maternelle ainsi que la prise de poids pendant la grossesse sont des facteurs de risque plus importants que le niveau de la glycémie elle-même. (3) (22)

### **10.b Complications néonatales**

- les traumatismes obstétricaux et atteintes du plexus brachial qui sont rares mais plus fréquents en cas de macrosomie

- le risque d'hypoglycémie néonatale mais fréquence rapportée faible : la surveillance systématique de la glycémie n'est donc pas indiquée chez les enfants de mère traitée par régime seul et dont le poids de naissance est entre le 10<sup>ème</sup> et le 90<sup>ème</sup> percentile
- le risque d'asphyxie néonatale et de décès périnatal n'est pas augmenté
- le risque d'hyperbilirubinémie est faiblement accru (22)

### **10.c Complications maternelles**

- une majoration du risque de pré-éclampsie et de césarienne avec une corrélation positive et linéaire au degré de l'hyperglycémie initiale
- pas de majoration des taux d'extraction instrumentale, de lésion périnéale et d'hémorragie du post-partum malgré un risque accru de macrosomie
- une majoration du risque d'apparition de troubles psychologiques, d'anxiété et d'altération de la perception de soi après annonce du diagnostic : le traitement du diabète gestationnel semble diminuer le risque de dépression dans le post-partum (33)

### **10.d Complications à long terme**

« Le diabète gestationnel peut être considéré comme un signe avant-coureur du diabète de type 2 et plus généralement d'anomalies métaboliques ». 10 à 60 % des femmes ayant eu un diabète gestationnel développeront un diabète de type 2. Afin de dépister la survenue d'un DT2, une glycémie à jeun est prévue 6 à 12 semaines après l'accouchement, et doit être contrôlée tous les 3 ans si normale. L'incidence du DT2 après un diabète gestationnel est très variable selon les études. Plusieurs variables ont été associées au risque ultérieur de DT2 après diabète gestationnel : âge, surpoids, groupe ethnique à risque, glycémie à jeun élevée, augmentation de l'insulinorésistance.

Les patientes ayant présenté un diabète gestationnel pourraient bénéficier de programmes de prévention ciblant les facteurs de risques modifiables comme l'activité physique et l'alimentation, car il a été prouvé que les interventions visant à modifier les habitudes de vie sont un moyen efficace de prévenir le DT2 chez les individus à haut risque. (34) (35)

L'étude de Hu G. en 2012 a montré qu'une telle intervention a permis, après un an de suivi, des changements bénéfiques (poids, IMC, masse grasse, tour de taille dosages d'insuline plasmatique, activité physique et alimentation). (36)

Dans le Diabetes Prevention Program (DPP), une intervention intensive qui visait à modifier les habitudes de vie de femmes ayant développé un diabète gestationnel a permis de réduire de 50 % l'incidence du DT2 par rapport au groupe contrôle au bout de 3 ans de suivi. (37)

**- Quel est le risque de récurrence d'un diabète gestationnel au cours de grossesses ultérieures ?**

Une méta-analyse de 2015 a montré que le taux de récurrence dans les grossesses ultérieures était de 48 %. Une association significative entre l'ethnicité et le taux de récurrence de DG a été démontrée ( $p = 0.02$ ) : les patientes caucasiennes avaient un taux de récurrence plus faible que les autres groupes ethniques (39 % contre 56 % respectivement).

De plus, il a été démontré que les primipares ont un taux de récurrence plus faible que les multipares (40 % contre 73 % respectivement,  $p < 0.0001$ ). (38)

**- Augmentation de l'incidence du diabète chez les enfants issus d'une mère ayant développé un diabète gestationnel**

Pour les descendants développés au cours d'une grossesse « diabète gestationnel », on note un risque augmenté de développer une obésité, un diabète de type 2 et une HTA dès l'adolescence. (11) (39)

Une étude américaine publiée en 2000, qui étudiait des fratries avant et après la survenue d'un diabète gestationnel chez la mère, a montré que le risque de diabète était significativement plus élevé chez les enfants nés après un diagnostic de DG que chez ceux nés avant le diagnostic ( $p = 0.02$ ). (40) Cela suggère que cet environnement intra-utérin joue un rôle dans la future sécrétion d'insuline, et persiste même pour les grossesses futures.

## **B) LA VITAMINE D**

### **1. Physiologie de son métabolisme**

La vitamine D est une préhormone synthétisée au niveau de l'épiderme à partir de son précurseur – le 7 déhydrocholestérol - sous l'effet des ultraviolets B solaires. Elle joue un rôle majeur dans l'homéostasie phosphocalcique et la santé osseuse et est également dotée d'effets pléiotropes sur l'immunomodulation ou la sécrétion d'insuline notamment. L'hydroxylation hépatique de la vitamine D3 produit la 25-hydroxyvitamine D, forme de réserve de la vitamine D3 et dont la demi-vie plasmatique est de deux à trois semaines. La 25-OH-D3 est ensuite prise en charge par la protéine plasmatique DBP (*vitamin D binding protein*) pour être transportée jusqu'au rein. La seconde étape est une hydroxylation en position 1 par la CYP27B1 mitochondriale qui permet la production de 1,25-dihydroxyvitamine D3, forme biologiquement active et dont la demi-vie plasmatique est d'environ quatre heures. En parallèle à cette production rénale majeure, « des sites mineurs de production ont été identifiés dans le placenta, le cerveau, la prostate, kératinocytes, les ostéoblastes et les macrophages qui expriment CYP27B1.» (41) Ces sites de production ne contribuent cependant pas à la formation de 1,25 (OH)2D3 plasmatique. Une fois synthétisée, la forme active diffuse dans l'organisme et agit au niveau de ses organes cibles (intestin, os, reins, parathyroïdes), mais elle agit également au niveau de l'épiderme où elle participe au maintien de l'intégrité du tissu ou encore le système nerveux central où elle assure une action protectrice (synthèse de facteurs neurotrophiques). D'autres facteurs comme l'IGF-1 (insuline-like growth factor I), la calcitonine, l'insuline interviennent dans la régulation de la CYP27B1. (41)

La 1,25 (OH)2D3 est hypercalcémiant, elle agit au niveau intestinal et permet une augmentation de l'absorption du calcium alimentaire. Au niveau osseux, elle active la résorption osseuse en favorisant l'activation des cellules souches mésenchymateuses de l'os en ostéoclastes. Au niveau rénal, elle augmente la réabsorption tubulaire de calcium par son action sur le canal épithélial calcique.

L'action de la 1,25(OH)2D3 s'exerce via deux voies différentes :

- la première implique sa liaison au VDR (*vitamin D receptor*) qui entraîne une activation ou une répression de la transcription de gènes cibles
- une voie dite « non génomique », plus rapide, où intervient un VDR membranaire qui active la voie de transduction (par l'intermédiaire de la protéine kinase C) et qui modifie le métabolisme des phospho-inositides et la distribution intracellulaire du calcium

La vitamine D possède d'autres fonctions physiologiques, comme des effets immunomodulateurs ainsi qu'une implication dans l'homéostasie cellulaire. De nombreuses études ont étudié ses propriétés dans le traitement des cancers et des maladies auto-immunes comme le diabète de type 1. La forme active de cette vitamine, la 1,25-dihydroxyvitamine D, augmente la capacité d'absorption phospho-calcique par l'intestin et diminue sa fuite urinaire. Elle présente également une activité de régulation des défenses immunitaires, et permet de moduler la différenciation et la prolifération de certains types cellulaires. (41)

## **2. Métabolisme au cours de la grossesse**

Au cours de la grossesse, le métabolisme phospho-calcique est altéré afin de permettre l'accrétion du calcium dans le squelette du fœtus, principalement lors du troisième trimestre. L'absorption du calcium par l'intestin est augmentée et le squelette maternel mobilise davantage le calcium, alors que les concentrations du calcium sérique restent stables. La 1,25(OH) 2D3 joue probablement un rôle dans ces adaptations car sa concentration totale augmente lors des deuxième et troisième trimestres. Cette augmentation semblerait être influencée par la protéine liée à la PTH (PTHrP), qui est élevée chez la mère dès le début de la grossesse.

L'augmentation du taux de 1,25(OH) 2D3 au début de la grossesse pourrait avoir une autre fonction : en effet, des études suggèrent que la 1,25(OH) 2D3 pourrait jouer un rôle dans la tolérance immunitaire du fœtus chez la femme enceinte. (42)

En revanche, l'effet de la grossesse sur la 25-(OH)-vitamine D est moins bien compris : les études divergent quand à ses variations au cours de la grossesse. Le fœtus dépend entièrement de la mère pour le taux de 25-(OH)-vitamine D, qui traverse facilement le placenta. Les déficits en vitamine D sont très répandus chez les femmes enceintes. (43)

Dans l'étude MAVIDOS dans laquelle les patientes sont supplémentées par 1000 UI/j de cholecalciférol à partir de 14 SA, la prise de poids était inversement corrélée au taux de 25-(OH)-vitamine D à 34 SA. Cela est en accord avec les études observationnelles qui suggèrent que la prise de poids pendant la grossesse était associée à une réduction du taux de vitamine D entre le début et la fin de la grossesse. (42)

## **3. Dosage et carence dans la population générale**

Le dosage du taux de vitamine D est préconisé dans 6 situations cliniques selon les recommandations de la HAS. Il n'est remboursé par l'Assurance Maladie que dans ces indications :

- en cas de suspicion de rachitisme
- en cas de suspicion d'ostéomalacie
- au cours du suivi de l'adulte transplanté rénal au-delà de trois mois après la transplantation
- avant et après une chirurgie bariatrique
- lors de l'évaluation et de la prise en charge des personnes âgées à risque de chutes répétées
- dans le cas d'un traitement par un médicament dont les résumés des caractéristiques du produit (RCP) préconisent un dosage de la vitamine D

Dans les autres cas, le dosage n'est pas nécessaire. La supplémentation en vitamine D se fait en prophylaxie, elle peut être instaurée et suivie sans dosage préalable. (44)

Dans les cas où le dosage est réalisé, il faut doser la forme de réserve, à savoir la 25-(OH)-vitamine D. Le dosage de la forme active (1,25-[OH]<sub>2</sub> vitamine D) est réservé à des laboratoires spécialisés.

En 2012, la prévalence de la carence en vitamine D variait entre 18 et 84 % selon les pays et les habitudes vestimentaires. En France, chez la femme enceinte, elle était évaluée à 34 % au début du 3ème trimestre de grossesse au printemps et en hiver. Les femmes enceintes à pigmentation foncée sur les plus à risque. Les principales causes de carence sont la faible photo-exposition et/ou un apport alimentaire insuffisant. Le statut vitaminique D du nourrisson est dépendant des réserves constituées *in utero* dans les 6 à 8 premières semaines de vie. (45)

L'étude nationale nutrition santé (ENNS) menée entre 2006 et 2007 avait pour objectif de décrire la prévalence de la carence en vitamine D et ses facteurs associés chez les adultes vivant en France métropolitaine. La concentration moyenne en 25-OH-vitamine D était de 23 ng/ml [22.3-23.6]. 80.1 % [77-82.8] des adultes présentaient une insuffisance (< 30 ng/ml), 42.5 % [39.1-45.9] un déficit modéré à sévère (< 20 ng/ml) et 4.8 % [3.6-6.3] un déficit sévère (< 10 ng/ml). Un déficit modéré à sévère était associé au fait d'être né hors d'Europe, d'avoir un niveau d'activité physique bas et de résider dans une zone faiblement ensoleillée. Un risque de déficit sévère était associé au fait d'être né hors d'Europe, de vivre seul et de ne pas partir en vacances, mais était indépendant du niveau d'activité physique. Ce dernier est peu fréquent en France et concerne les populations vulnérables. (46)

### **Comment se définit la carence ?**

Dans la population générale, on considère qu'une concentration de 25-OH-vitamine D est suffisante lorsqu'elle est supérieure à 20 ng/ml, en terme de « santé osseuse ».

- entre 20 et 30 ng/ml on parle d'insuffisance



- entre 10 et 20 ng/ml on parle de déficit
- < 10 ng/ml on parle de carence qui expose au rachitisme et à l'ostéomalacie

Une toxicité est à suspecter lorsque le taux dépasse 150 ng/ml car cela peut entraîner une hypercalcémie avec freinage parathyroïdien et néphrocalcinose. (47)

<b>Seuils de 25-(OH)-vitamine D circulante recommandés</b>		
	<b>Taux de 25-(OH)-vitamine D</b>	
	<b>ng/ml</b>	<b>nmol/l</b>
<b>Carence vitaminique D</b>	<b>&lt; 10</b>	<b>&lt; 25</b>
<b>Insuffisance vitaminique D</b>	<b>10 à 30</b>	<b>25 à 75</b>
<b>Taux recommandés</b>	<b>30 à 70</b>	<b>75 à 175</b>
<b>Possible intoxication vitaminique D</b>	<b>&gt; 150</b>	<b>&gt; 375</b>

*Figure 3 : Seuils de vitamine D circulante recommandés (48)*

#### **4. Facteurs de risque de carence en vitamine D**

Les études épidémiologiques réalisées sur le sujet ont permis d'identifier des facteurs de risque de déficit en vitamine D :

- les sujet âgés : le vieillissement cutané diminue la capacité de la peau de produire de la vitamine D en raison de la moindre disponibilité du 7-dihydrocholestérol
- les personnes en surpoids et obèses, la chirurgie bariatrique : l'obésité augmente le risque de carence en vitamine D car étant une vitamine liposoluble, elle est séquestrée par la masse grasse
- les sujets à peau pigmentée : ces sujets ont une protection naturelle contre le soleil car la mélanine absorbe les UVB, ils nécessitent une exposition 3 à 5 fois plus longue que les sujets à peau claire pour la synthèse de la même quantité de vitamine D
- une exposition solaire insuffisante : port de vêtements couvrants, manque d'activité en extérieur
- un régime végétalien
- un syndrome de malabsorption
- l'insuffisance rénale chronique

- les lésions cutanées comme les brûlures diminuent la production de vitamine D
- la prise de certains traitements : les anticonvulsivants et antirétroviraux par exemple peuvent favoriser une carence en vitamine D par augmentation de l'activité hépatique du cytochrome P-450 et donc le catabolisme de la 25-(OH)-vitamine D. (47) (49)

## 5. Modalités de supplémentation

Pour corriger un carence en vitamine D, on tient compte du degré de carence.

Généralement, les apports de vitamine D par voie alimentaire et l'ensoleillement sont insuffisants pour assurer un taux normal de vitamine D.

En cas de carence, on débute la supplémentation par une phase dite d'attaque :

- si la 25(OH) D < 20 ng/ml : une ampoule de 100 000 UI tous les 15 jours pendant 2 mois
- si la 25(OH) D entre 21 et 30 ng/ml : 2 ampoules à 15 jours d'intervalle (47) (48) (50)

Puis une phase d'entretien avec pour objectif de maintenir un taux supérieur à 30 ng/ml : soit un apport quotidien de 800 à 4000 UI/j de vitamine D2 ou D3, soit un apport tous les 2 à 3 mois de 100 000 UI de vitamine D3. (48)

Chez les patients ostéoporotiques ou ceux recevant des traitements exposant à un risque d'ostéoporose et chez les patients insuffisants rénaux chroniques, le taux optimal de vitamine D conseillé est supérieur à 30 ng/ml.

Les études épidémiologiques françaises montrent que 43 à 50 % de la population a un concentration de 25-OH-vitamine D < 20 ng/ml. Chez les patients souffrant d'une pathologie chronique, le pourcentage de personnes en insuffisance (concentration < 20 ng/ml) est souvent supérieur à 50 %.

Les experts considèrent qu'il vaut mieux parler de valeurs « souhaitables » ou « recommandées » plutôt que de valeurs « normales ». L'Insitute of medicine nord-américain considère que pour un sujet en bonne santé, un concentration d'au moins 20 ng/ml est suffisante. (51)

### Quelle supplémentation chez la femme enceinte ?

La question qui se pose est de définir quel niveau circulant de 25-(OH)-D est adéquat au cours de la grossesse pour favoriser le meilleur développement foetal et prévenir les complications maternelles. En France, la supplémentation en vitamine D est recommandée pendant la grossesse car la consommation d'aliments riches en vitamine D est insuffisante pour couvrir les apports nutritionnels conseillés. On recommande la prise unique d'une ampoule de 100 000 UI de vitamine D3 au

sixième ou septième mois de grossesse. (45) (52) (53)

Une alternative consiste en un apport de 1000 UI/j au cours du dernier trimestre de grossesse. D'autres auteurs prônent une supplémentation précoce dès la première consultation après le diagnostic de grossesse. « Cette administration précoce pourrait être envisagée chez les femmes ayant des habitudes vestimentaires (voile intégral par exemple) et/ou alimentaires (végétarisme) particulières. » Aucune tératogénicité n'a été relevée pour la vitamine D, et le risque d'hypercalcémie n'existe que pour les taux plasmatiques supérieurs à 150 µg/ml, qui n'est jamais atteint par cette supplémentation, même si les patientes consomment des aliments riches en vitamine D (poissons gras, foies de génisse et d'agneau, beurre, jambon...). (54) (48)

Une étude américaine randomisée récente a comparé l'administration quotidienne de 400, 2000 ou 4000 UI de vitamine D3 chez des femmes enceintes entre 12 et 16 SA jusqu'à l'accouchement. La dose de 4000 UI par jour est la plus efficace pour maintenir un taux plasmatique de 25-OH-vitamine D suffisant (plus de 30 ng/ml) chez les patientes et les nouveau-nés.

La sécurité d'utilisation et les bénéfices potentiels de la supplémentation penchent en faveur de l'utilisation d'une dose optimale permettant de corriger la carence. (55)

« Le risque d'un apport excessif en vitamine D au cours de la grossesse est lié au risque d'hypercalcémie chez le fœtus ». La dose la plus élevée lors de la supplémentation, évaluée pendant la grossesse, est de 4000 UI/j.

Une étude française de 2016 a étudié l'impact de la supplémentation recommandée au 7<sup>ème</sup> mois sur les nouveaux-nés : l'étude a montré que cette supplémentation était insuffisante (dosage de 25 (OH) D sur sang du cordon), principalement chez les mères à peaux foncées, même après la période estivale. Ces résultats mettent en avant la nécessité d'étudier la dose optimale à recommander lors de la supplémentation, et particulièrement pour les populations à risque accru de carence. (56)

De nombreuses études sont publiées au sujet de l'impact de la carence en vitamine D sur différents paramètres au cours de la grossesse. On peut noter notamment :

- le risque de prééclampsie : deux études récentes incluant 219 patientes, publiées dans une revue de la Cochrane, suggèrent que les patientes ayant reçu une supplémentation en vitamine D ont moins de risque de pré-éclampsie que le groupe contrôle (43)
- le risque d'accouchement prématuré : des méta-analyses récentes d'études observationnelles suggèrent que la carence en vitamine D est associée au risque d'accouchement prématuré. Des données provenant de trois études publiées dans la revue Cochrane, incluant 477 patientes, ont confirmé que la supplémentation en vitamine D au cours de la grossesse

réduisait le risque d'accouchement prématuré en comparaison au groupe placebo ; les mécanismes évoqués sont probablement en lien avec sa capacité immunomodulatrice lors de l'implantation de l'embryon, l'homéostasie calcique dans l'endomètre permettant le maintien de la grossesse, ainsi que dans la prévention du risque infectieux lors de la grossesse

- le développement cérébral : les données des études récentes suggèrent que la vitamine D pourrait jouer un rôle dans le développement du cerveau ; en effet, le VDR (vitamin D receptor) a été identifié dans plusieurs régions du système nerveux central néonatal et adulte. (57) D'autres études ont également montré son rôle dans la différenciation neuronale, la modulation immunologique et le contrôle transcriptionnel de certains gènes (43)
- le risque d'asthme : les VDR sont présents dans les cellules immunitaires des voies respiratoires. Bien que les résultats soient parfois contradictoires, deux méta-analyses ont montré qu'une supplémentation en vitamine D réduisait le risque d'asthme dans l'enfance. Une autre méta-analyse de 14 études observationnelles n'a retrouvé aucune association entre les deux. Des études complémentaires interventionnelles seraient nécessaires pour étayer ces résultats. (43) (54)

Des interrogations persistent donc sur les modalités de la supplémentation. Cependant, l'absence d'effet délétère des traitements ainsi que les bénéfices potentiels attendus pencheraient en faveur d'une supplémentation plus précoce et plus fréquente des femmes enceintes. (58)

### **III. POURQUOI RECHERCHER UN LIEN ENTRE LA CARENCE EN VITAMINE D ET L'INSULINOTHERAPIE DANS LE CADRE D'UN DIABETE GESTATIONNEL ?**

*IA Car il existe un lien démontré entre la carence en vitamine D et l'insulinorésistance dans la population générale*

De nombreuses études ont montré la présence de récepteurs de la vitamine D et des protéines de liaison à la vitamine D3 dans les cellules bêta pancréatiques favorisant l'insulinosécrétion.

Des études sur des rats ont montré que la supplémentation en vitamine D entraînait une amélioration de la tolérance au glucose et de la sécrétion d'insuline. (59)

#### **L'étude de Chengdu de 2018**

Une étude chinoise a montré qu'un faible taux de vitamine D était associé à un risque majoré de développer un diabète, dans une population ne présentant ni pré-diabète, ni diabète de type 2 ( $p =$

0.002). De plus, cette étude a montré que la carence en vitamine D était un prédicteur indépendant de l'augmentation de l'insulinorésistance ( $p < 0.005$ ). (60)

*1B. Car il existe un lien démontré entre la carence en vitamine D et l'insulinorésistance chez la femme enceinte*

### **1.a L'étude de Kashan en 2013**

Une étude iranienne, randomisée en double aveugle, a comparé deux groupes de patientes enceintes : l'un avec supplémentation en vitamine D, l'autre avec un placebo. Cette étude a porté sur 54 patientes enceintes, le bras de patientes supplémentées recevait 50 000 UI de vitamine D à 2 reprises, et celles du groupe placebo ont reçu un placebo au même moment. Les patientes fumeuses, ou présentant une pré-éclampsie, une HTA, une pathologie hépatique ou rénale et une hypothyroïdie ont été exclues.

En comparaison avec le placebo, la supplémentation en vitamine D a entraîné une diminution significative de :

- la glycémie à jeun ( $-17.1 \pm 14.8$  versus  $-0.9 \pm 16.6$  mg/dL;  $p < 0.001$ )
- la concentration en insuline sérique ( $-3.08 \pm 6.62$  versus  $+1.34 \pm 6.51$   $\mu$ IU/mL;  $p = 0.01$ )
- l'insulinorésistance (HOMA-IR) : ( $-1.28 \pm 1.41$  versus  $+0.34 \pm 1.79$ ;  $p < 0.001$ )
- QUICKI (quantitative insulin sensitivity check index) : ( $+0.03 \pm 0.03$  versus  $-0.001 \pm 0.02$ ;  $p = 0.003$ )
- une diminution du cholestérol total et du LDL

Cette étude semble montrer un effet bénéfique de la supplémentation en vitamine D chez les femmes enceintes avec un diabète gestationnel : elle permettait une amélioration des glycémies et une diminution significative du cholestérol total et du LDL cholestérol, sans modifier les autres profils lipidiques, ni les taux de CRP ou de glutathion. (61)

### **1. b Etude de Shanghai en 2016**

Cette étude chinoise randomisée, en double aveugle avec groupe contrôle réalisée sur 133 patientes enceintes avec un diabète gestationnel, a réparti les patientes en quatre groupes selon le taux de supplémentation en vitamine D : un groupe contrôle (placebo), un groupe à faible dosage (200 UI/j), un groupe à dosage intermédiaire (50 000 UI mensuelles) et un groupe à fort dosage (50 000 UI toutes les 2 semaines).

En comparaison avec le groupe contrôle, les résultats montrent qu'une supplémentation à dosage

intermédiaire réduit effectivement l'insulinémie mesurée ( $p < 0.01$ ) et l'insulinorésistance (HOMA-IR).

Les groupes moyen et fort taux de supplémentation ont montré une diminution significative du cholestérol total, en comparaison au groupe contrôle ( $p < 0.01$ ). A l'opposé, les niveaux de triglycérides entre les différents groupes n'étaient pas significativement différents du groupe contrôle ( $p > 0.05$ ).

Cette étude a permis de montrer que toutes les doses de supplémentation ont pu augmenter significativement la TAC (capacité antioxydante totale du plasma) et le glutathion. (62)

### **1. c L'étude de Téhéran de 2008**

Une étude iranienne a étudié le lien entre les taux de vitamine D et l'insulinorésistance chez 741 femmes enceintes. La prévalence du diabète gestationnel était significativement plus élevée parmi les patientes ayant un déficit sévère en vitamine D, tout comme l'insulinorésistance chez ces patientes. Cette étude suggère également une action modulatrice de la vitamine D sur les fonctions des cellules béta pancréatiques via la régulation de la sensibilité à l'insuline et de l'insulinorésistance, contribuant à l'homéostasie glucidique pendant la grossesse. (63)

### **1. d L'étude de Sydney de 2011**

Une étude australienne rétrospective incluant 147 patientes atteintes d'un diabète gestationnel a étudié le lien entre le taux de vitamine D et le contrôle glycémique. Cette étude a démontré une association inverse entre le taux de vitamine D et la glycémie (à jeun et à 2 heures lors des tests de tolérance au glucose par voie orale). Elle a également montré que le taux de vitamine D était inversement corrélé au log [HbA1c]. Cela suggère donc que même dans un groupe de patientes avec un diabète gestationnel, un faible taux de vitamine D est associée à un moindre contrôle glycémique. (64)

#### *2. Lien démontré entre la carence en vitamine D et l'augmentation du risque de diabète gestationnel*

### **2.a Etude de Sanandaj en 2016**

Cette étude Iranienne randomisée, en double aveugle, portait sur 90 patientes enceintes ayant au moins un facteur de risque de développer un diabète gestationnel. Les patientes incluses étaient

divisées en deux groupes : groupe « placebo » et groupe « intervention » qui lui, recevait 5000 UI de vitamine D par semaine jusqu'à 26 SA.

La supplémentation en vitamine D aux 1er et 2ème trimestres a un effet sur le diabète gestationnel : on a observé des pourcentages plus élevés de GTT (test de tolérance au glucose, comparable à une HGPO) positifs (34.8 % vs 11.4 %) et de GCT (test après épreuve de jeûne) à 35.6 % contre 10.9 %, dans le groupe contrôle comparé au groupe supplémentation en vitamine D ( $p < 0.01$ ). (65)

## **2. b L'étude de Sherbrooke en 2014**

Une étude canadienne menée sur 655 patientes enceintes a démontré que des taux bas de vitamine D mesurés au premier trimestre étaient associés à un risque plus élevé de développer un diabète gestationnel (OR = 1.48 ;  $p = 0.04$ ), à une plus grande insulino-résistance ( $p = 0.03$ ), à une insulinosensibilité plus basse ( $p = 0.001$ ) et également à une insulinosécrétion moindre ( $p = 0.04$ ). (66)

## **2. c L'étude américaine de 2008**

Une étude prospective américaine réalisée en 2008 et incluant 953 patientes a recherché l'association entre le taux de vitamine D et le risque de diabète gestationnel. Le taux de vitamine D chez les patientes qui ont développé un diabète gestationnel était significativement plus bas que dans le groupe contrôle. Parmi les patientes qui ont développé un diabète gestationnel, 33 % avaient un déficit en vitamine D, alors qu'elles étaient seulement 14 % dans le groupe contrôle. Pour chaque diminution du taux de 5 ng/ml, le risque relatif de développer un diabète gestationnel était de 1.29. (67)

## **2. d L'étude de Yazd en 2010**

Une étude cas-témoin Iranienne publiée en 2010 incluant 204 femmes a comparé les taux de vitamine D chez des patientes atteintes d'un diabète gestationnel, d'autres présentant une intolérance aux hydrates de carbone et celles ne présentant pas de diabète gestationnel. Un déficit en vitamine D  $< 15$  ng/dl augmentait le risque de développer un DG de 2.66 fois. (68)

*3. Car il existe un lien entre la carence en vitamine D et les complications materno-foetales, quelque soit le statut glucidique*

## **3.a La méta-analyse de 2016**

Cette méta-analyse regroupant 15 études provenant de divers pays comme la Suisse, les Etats-Unis

et Porto-ricano a évalué 2833 femmes et a permis de montrer divers éléments :

- 2 essais portant sur 219 femmes suggèrent que les femmes ayant été supplémentées en vitamine D pourraient avoir un risque plus faible de pré-éclampsie que celles recevant un placebo (8.9 % versus 15.5 % ; RR 0.52 ; IC à 95 % de 0.25 à 1.05)
- les données issues de trois essais portant sur 477 femmes suggèrent que la supplémentation en vitamine D au cours de la grossesse réduit le risque d'accouchement prématuré comparativement à un placebo (8,9 % versus 15,5 % ; RR 0,36 ; IC à 95 % de 0,14 à 0,93)
- les données issues de trois essais portant sur 493 femmes suggèrent que la supplémentation en vitamine D pendant la grossesse entraînerait moins fréquemment des enfants de poids de naissance inférieur à 2500 g (RR 0,40 ; IC à 95 % de 0,24 à 0,67) (23)

### **3.b La méta-analyse iranienne de 2013**

Une méta-analyse publiée en 2013 a étudié le lien entre la carence en vitamine D et le risque de pré-éclampsie. Elle a retenu 15 études observationnelles (dont 10 réalisées aux Etats-Unis), étudiant 3007 patientes présentant une pré-éclampsie.

Les résultats montraient une association significative entre la carence en vitamine D et l'augmentation du risque de pré-éclampsie aux Etats-Unis. Les analyses en sous-groupes ont montré que cette association était significative quand le taux de vitamine D était < 20 ng/ml. (69)

### **3 c Les études Asemi 2013 ; Grant 2013 ; Sablok 2015**

Les données provenant de ces 3 études incluant 477 patientes ont suggéré que les patientes ayant reçu une supplémentation en vitamine D pendant leur grossesse avaient un risque moindre d'avoir un accouchement prématuré que les patientes non traitées ou traitées par placebo. (61) (70)

### **3.d L'étude de Wuxi en 2017**

Une étude chinoise rétrospective menée auprès de 112 nouveaux-nés prématurés (nés à moins de 34 SA) a démontré que le score d'Apgar et le taux de vitamine D dans le groupe des nouveaux-nés présentant une détresse respiratoire était significativement plus bas que dans le groupe contrôle ( $p < 0.05$ ). La carence en vitamine D pourrait donc être associée à un risque plus important de détresse respiratoire parmi les prématurés. (71)



#### 4. Car il existe un lien entre le métabolisme de la vitamine D et l'insulinosécrétion

##### 4.a L'étude d'Indianapolis en 2018

Cette étude réalisée sur des souris a analysé la pré-incubation d'îlots de souris avec la 1,25 (OH) D3 : les résultats montrent que cela améliore la sécrétion d'insuline en réponse à une stimulation par le glucose (GSIS). Cela a permis d'identifier le gène du canal calcique voltage dépendant de type R (VGCC), fortement régulé à la hausse par la 1,25 (OH) D3.

Ces résultats suggèrent donc le rôle de la vitamine D dans la régulation de l'influx de calcium qui agit via le VGCC lors d'une GSIS, et module ainsi la capacité des cellules bêta à sécréter de l'insuline. La carence en vitamine D chez les rongeurs diminuerait donc la sécrétion d'insuline en réponse à une stimulation par le glucose. (72)

##### 4.b L'étude de Penang en 2015

Cette étude prospective et randomisée a inclus 26 patientes ayant un antécédent de diabète gestationnel. L'un des groupes a bénéficié d'une supplémentation en vitamine D (4000 UI/j) et l'autre d'un placebo pendant 6 mois. Les résultats ont montré que la fonction basale des cellules bêta du pancréas, mesurée par l'insulinémie à jeun, a augmenté de 20 % dans le groupe «supplémentation» et a diminué de 18 % dans le groupe placebo ( $p = 0.034$ ). Cependant, la sensibilité à l'insuline n'a pas varié entre les deux groupes (indice QUICKI).

Ces résultats suggèrent donc une amélioration de la fonction des cellules bêta pancréatiques après supplémentation en vitamine D. (73)

Les résultats que l'on peut retenir de ces études nous orientent vers un effet négatif de la carence en vitamine D sur le métabolisme du glucose. Au vu de ces éléments, nous avons mis en place une étude prospective incluant des parturientes présentant un diabète gestationnel, suivies dans le service de Diabétologie du CH de Périgueux, afin d'évaluer l'influence du taux de vitamine D tout au long de leur grossesse.

## **IV NOTRE ETUDE**

### **Recherche d'un lien entre le taux de vitamine D et les complications du diabète gestationnel**

## **A. ABSTRACT**

### **Relationship between vitamin D levels and gestational diabetes complications**

#### Background

Vitamin D deficiency is a common issue among general population and especially pregnant women. Studies have suggested the relationship between gestational diabetes mellitus (GDM) and vitamin D status. However, this relationship remains unclear. We evaluated the association between vitamin D levels and the need to introduce insulin therapy, as well as the occurrence of complications.

#### Methods

A total of eighty-seven voluntary pregnant women with GDM have been enrolled in this prospective analysis between February 2017 and March 2018. The patients were divided in two groups : vitamin D deficiency ( $< 30\text{ng/ml}$ ) and normal rate ( $\geq 30\text{ ng/ml}$ ). When insulin was needed, term at introduction and insulin doses were recorded. Pregnancy parameters as weight gain were compared between these two groups, and delivery parameters were analysed (baby's weight, delivery or neonatal complications).

#### Results

Incidence of vitamin D deficiency ( $< 30\text{ ng/ml}$ ) was 66.6 %, and normal rate was 33.3 %. There was no statistical difference between the two groups regarding introduction of insulin therapy ( $p = 0.45$ ). However, patients in the "deficiency" group were diagnosed with gestational diabetes earlier than the "normal rate" ( $p = 0.033$ ). Nevertheless, insulin therapy was introduced earlier in the "deficiency" group ( $p = 0.048$ ).

In the “deficiency” group, there were 12.1 % fetal complications, and 6.9 % in the “normal rate” group. There were 1.7 % maternal complications for the normal rate, compared with 10.3 % in the deficiency one.

#### Conclusion

These results suggest that vitamin D deficiency may have a negative impact in the gestational diabetes control and lead to an earlier insulin resistance.

#### Keywords

gestational diabetes mellitus, vitamin D, insulinotherapy, pregnancy complications, insulin

## **B. OBJECTIFS DE L'ETUDE**

### **1. Objectif principal**

- L'objectif principal de cette étude est d'évaluer s'il existe une association entre la présence d'une carence en vitamine D et la prescription d'insulinothérapie, chez les femmes présentant un diabète gestationnel.

### **2. Objectifs secondaires**

Les objectifs secondaires sont la recherche d'autres facteurs associés à une carence en vitamine D chez les femmes présentant un diabète gestationnel : complications néonatales ou obstétricales, prise de poids de la mère, macrosomie.

En faisant une analyse descriptive en sous-groupes, l'un des objectifs secondaires était de décrire les caractéristiques des femmes avec une carence sévère et une carence modérée, parmi le groupe « carence ».

### **3. Intérêts à terme de l'étude**

Cette étude a pour but de faire la lumière sur une éventuelle relation entre le taux de vitamine D et les complications d'un diabète gestationnel, afin d'apporter des éléments susceptibles de modifier les pratiques, en terme de dépistage et de traitement de la carence en vitamine D chez les parturientes. De nombreuses études se sont penchées sur un lien potentiel entre cette carence et une modification du métabolisme glucidique au cours de la grossesse, cependant des questions restent en suspend :

- faut -t-il dépister de façon systématique la carence en vit D chez la femme enceinte ?
- une supplémentation systématique sans dépistage précoce des femmes enceintes permettrait-elle de réduire l'incidence de survenue d'un diabète gestationnel ?
- la supplémentation systématique sans dépistage recommandée au 7ème mois de grossesse est-elle trop tardive pour réduire ces complications ?

## **C. POPULATION ET METHODE**

### **1. Conception de l'étude**

Nous avons mené une étude prospective, observationnelle et monocentrique, au sein du Centre Hospitalier de Périgueux où les patientes étaient incluses dès le diagnostic de diabète gestationnel, et ont été suivies jusqu'à leur accouchement. Les patientes du Centre Hospitalier de Sarlat étaient également éligibles à l'inclusion.

Nous avons comparé deux groupes en fonction de leur taux de vitamine D, mesuré dès le début du suivi pour diabète gestationnel : groupe « carence » (vitamine D < 30 ng/ml) et groupe « taux normal » (vitamine D  $\geq$  30 ng/ml). Les participantes ont donné leur consentement éclairé par écrit.

Notre étude a obtenu l'approbation de l'Agence Nationale de Sécurité du médicament et des produits de santé (numéro de référence 2017-A02693-50).

L'utilisation des données médicales et personnelles par l'intermédiaire du site MyDiabby a reçu l'autorisation de la CNIL.

### **2. Sujets et données étudiés**

Les patientes étaient éligibles à l'inclusion si elles avaient au moins 18 ans, avaient reçu un diagnostic de diabète gestationnel selon les critères de l'IADPSG (soit par une glycémie à jeun au premier trimestre, soit par une HGPO en un temps réalisée entre 24 et 28 SA), et menaient une grossesse unique évolutive. Les patientes devaient disposer d'une connexion à internet afin d'être suivies par l'intermédiaire du site MyDiabby.fr.

Les critères d'exclusion étaient la présence d'un diabète de type 1 ou 2 préexistant à la grossesse, les grossesses multiples ainsi qu'un terme d'accouchement ultérieur à mars 2018.

Pour chaque patiente, les données démographiques et cliniques ont été étudiées par l'intermédiaire du site MyDiabby, dès l'inclusion.

Le dosage du taux de vitamine D était réalisé en ambulatoire dans des laboratoires de ville par les patientes, lors d'un bilan biologique normalement programmé dans le cadre du suivi de leur grossesse. Notre étude n'entraînait donc pas de bilan biologique supplémentaire.

Toutes les patientes ont été suivies jusqu'à l'accouchement. A l'inclusion, les données telles que l'âge, l'IMC avant la grossesse, le mois du dosage de la vitamine D, les antécédents personnels de diabète gestationnel, et les antécédents familiaux de diabète au premier degré ont été étudiés.

Le suivi des glycémies capillaires était quotidien grâce au site MyDiabby.fr. Dès lors que les glycémies étaient en dehors des objectifs, une prise en charge diététique optimisée était débutée. En

cas d'échec de ces mesures, les patientes étaient reçues au CH de Périgueux afin de débiter une insulinothérapie adaptée à leurs besoins.

Le type d'accouchement et le terme, les complications materno-foetales (pré-éclampsie, hospitalisation en néonatalogie), la prise de poids de la mère et la présence d'une macrosomie étaient déterminés lors de l'accouchement.

### **3. Recueil des données : le site MyDiabby**

Les données ont été recueillies par l'intermédiaire du site MyDiabby. Ce site a été conçu pour faciliter les échanges entre les patientes et les équipes soignantes dans le cadre du suivi de leur diabète gestationnel. Il s'agit d'une plateforme utilisée par plusieurs centres qui comporte une interface destinée aux patientes et une autre destinée aux équipes médicales. Elle permet un dialogue quasiment en temps réel entre les deux parties afin de prendre en charge au mieux le DG. Les équipes soignantes ont accès à de nombreuses informations au sujet de chaque patiente, afin d'optimiser la prise en charge. La CNIL a donné son autorisation quant à l'utilisation des données médicales par les professionnels de santé.

L'avantage de cette plateforme est quelle peut être utilisée à la fois par les gynécologues pour suivre la grossesse, et par les diabétologues pour équilibrer en temps réel le diabète gestationnel.

Plusieurs onglets sont disponibles :

- *les paramètres de grossesse* : ils recensent les antécédents médicaux des patientes, leurs paramètres anthropométriques (poids, taille, IMC) ainsi que les facteurs de risque de diabète gestationnel (cf supra)
- *les paramètres d'accouchement* : ils recensent tous les paramètres au terme de la grossesse : terme lors de l'accouchement, prise de poids totale au cours de la grossesse, poids et taille de l'enfant, complications foetales, néonatales et maternelles
- *les consultations* : afin de savoir quand la patiente a été vue en consultation, soit par le gynécologue, soit par le diabétologue et les commentaires associés
- *les notes et remarques* : cette rubrique permet une discussion entre les membres de l'équipe lorsqu'un déséquilibre nécessite une prise en charge urgente (mesures diététiques, insulinothérapie à débiter...)

Ces éléments sont une base de données précieuse. Dès lors que les glycémies obtenues ne sont pas dans les objectifs, une prise en charge personnalisée est mise en place par l'équipe médicale : recherche d'erreurs alimentaires en premier lieu et application de règles hygiéno-diététiques en

première intention. Si les objectifs ne sont pas atteints malgré ces conseils, une consultation est programmée avec une infirmière spécialisée à l'éducation en diabétologie afin de débiter un traitement par insuline. La patiente est éduquée à l'utilisation du matériel et à la réalisation des injections. Une fois le traitement mis en place, l'équipe reste évidemment disponible par l'intermédiaire du site MyDiabby afin d'adapter au mieux les doses d'insuline qui permettront un équilibre optimal.

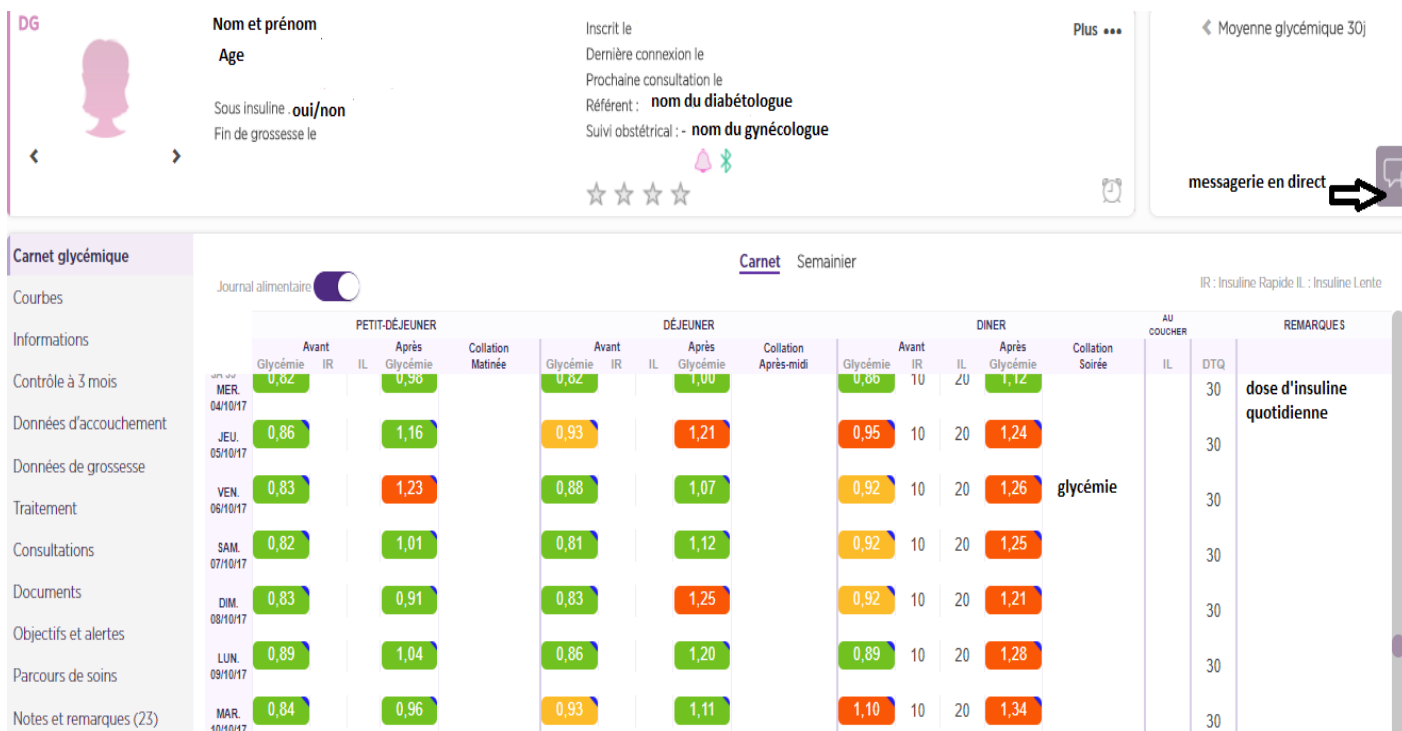


Figure 4 : exemple de fiche patiente accessible sur le site MyDiabby

L'interface est très intuitive et après une brève formation, les patientes sont aptes à noter leurs résultats dans l'interface.

Les patientes participent à un atelier en groupe (généralement 5 patientes) où leur sont expliqués plusieurs paramètres (définition du diabète gestationnel, mesures diététiques, insulinothérapie...). Puis le site MyDiabby leur est présenté, et un lecteur de glycémies leur est remis.

Ces ateliers ont lieu dans le cadre du suivi du diabète gestationnel réalisé par le service de diabétologie et endocrinologie du CH de Périgueux. Pour réaliser notre étude, nous nous sommes appuyés sur ces ateliers afin d'expliquer le but de notre travail, de remettre et faire signer le consentement de participer aux patientes qui le souhaitent, en leur précisant que quel que soit le résultat de ce dosage, cela n'interfererait pas avec le suivi médical de leur grossesse.

## D. ANALYSE DES DONNEES

Les résultats ont été répertoriés et analysés à l'aide du logiciel Excel. Nous avons utilisé le site BiostaTGV pour la réalisation des tests statistiques. Les variables quantitatives ont été comparées par un *test de Student* et les variables qualitatives par un *test du Chi<sup>2</sup>*, après vérification des conditions d'application. Le risque  $\alpha$  de première espèce était fixé à 5%.

## E. RESULTATS

### 1. Caractéristiques de la population étudiée

Entre février 2017 et mars 2018, 250 cas de diabète gestationnels ont été recensés au CH de Périgueux et de Sarlat. Seules les patientes suivies par l'intermédiaire de MyDiabby ont été éligibles à l'inclusion. Ont été exclues : une patiente présentant un diabète de type 1 préexistant, une patiente présentant une grossesse gémellaire ainsi que 80 patientes n'ayant pas donné leur consentement pour participer à l'étude ou n'ayant pas réalisé le dosage biologique nécessaire à notre étude.

Un total de 87 patientes présentant un diabète gestationnel ont donc été incluses : 58 patientes (66.6 %) présentaient une carence en vitamine D (taux < 30 ng/ml conformément aux valeurs internationales), 29 patientes (33.3 %) présentaient un taux normal de vitamine D. Elles étaient suivies jusqu'à l'accouchement. (Figure 5)

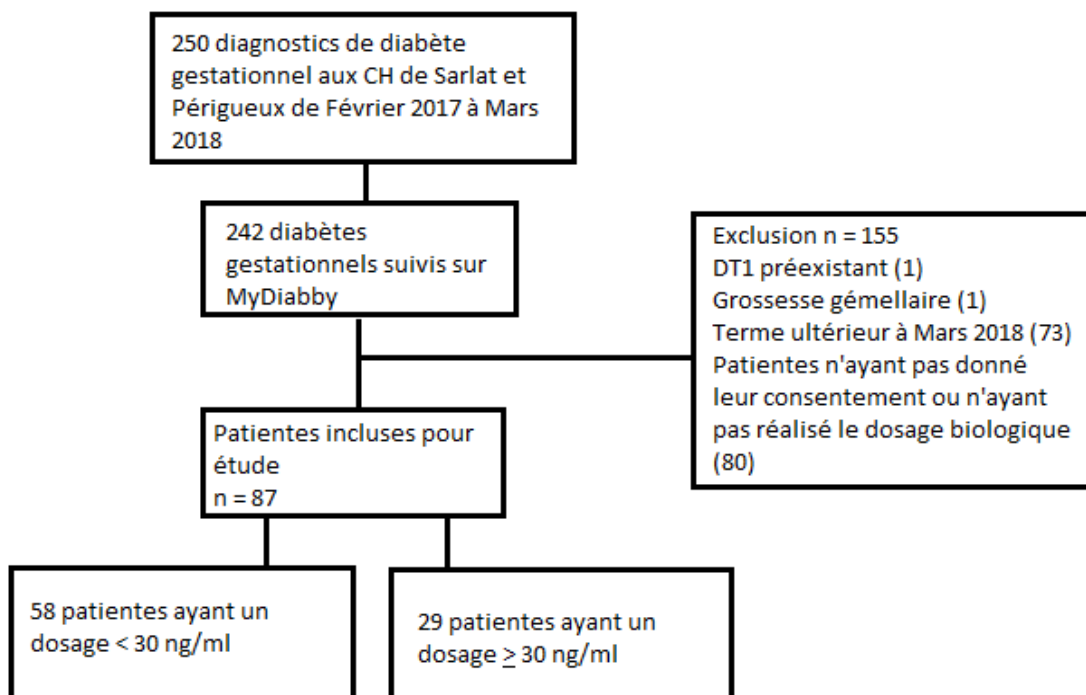


Figure 5 : flowchart de l'étude



## 1.a Caractéristiques des patientes incluses dans l'étude

Les patientes étaient âgées de 21 à 43 ans, et avaient un âge moyen de  $31.6 \pm 5.2$  ans. Le taux moyen de vitamine D était de  $23.1 \pm 8.3$  ng/ml. L'IMC moyen est de  $27.4 \pm 6.05$ , l'analyse statistique n'ayant pas retrouvé de différence significative entre les deux groupes.

Sur nos 87 patientes incluses, 58 (66.7 %) présentaient une carence en vitamine D et 29 (33.3 %) avaient un dosage normal. Parmi les patientes en carence, 51.7 % présentaient un taux inférieur à 20 ng/ml, 48.3 % un taux supérieur ou égal à 20 ng/ml.

Le Tableau 1 présente les données démographiques et les variables cliniques de base entre les deux groupes : l'âge, l'IMC avant la grossesse, un antécédent familial de diabète de type 2 et un antécédent personnel de diabète gestationnel. Les patientes primipares ont évidemment été exclues lors de l'analyse de ce dernier critère. L'analyse statistique n'a montré aucune différence significative pour ces variables.

**Tableau 1** : données démographiques et variables cliniques de base des patientes des deux groupes

<b>Caractéristiques</b>	<b>Groupe « carence » en vit D Nombre (%)</b>	<b>Groupe « taux normal » de vit D Nombre (%)</b>	<b>P value</b>
n(%)	58 (66.7)	29 (33.3)	
Age (années)	$31.86 \pm 5.6$	$31.76 \pm 4.6$	0.93
IMC avant grossesse (kg/m <sup>2</sup> )	$28.22 \pm 6.6$	$26.53 \pm 5.5$	0.25
Atcd familial de diabète de type 2 au 1er degré			
<b>Oui</b>	28 (48.28)	12 (41.38)	0.54
<b>Non</b>	30 (51.72)	17 (58.62)	
Atcd de diabète gestationnel*			
<b>Oui</b>	9 (18)	3 (15)	
<b>Non</b>	41 (82)	17 (85)	

\* Les patientes primipares ont été exclues de l'analyse

## 1.b Principaux résultats de notre étude

Le tableau 2 montre les paramètres du suivi de la grossesse et de l'accouchement.

Concernant notre critère de jugement principal, 53.45 % des patientes du groupe « carence » ont nécessité une insulinothérapie contre 44.83 % des patientes du groupe « taux normal ». L'analyse statistique n'a pas montré de différence statistique significative entre les deux groupes concernant la nécessité d'introduire une insulinothérapie ( $p = 0.45$ ). De même lorsque l'insulinothérapie a été nécessaire : la dose moyenne d'insuline nécessaire en fin de grossesse était de 0.234 UI/kg dans le groupe « carence » contre 0.181 dans le groupe « taux normal » ( $p = 0.41$ ).

Le terme moyen au diagnostic pour le groupe « carence » était de 17.48 SA contre 21.69 SA pour le groupe « taux normal ». Les patientes du groupe « carence » avaient donc un diagnostic de diabète gestationnel significativement plus précoce que le groupe « taux normal » ( $p = 0.033$ ).

Néanmoins, lorsque l'insulinothérapie a été nécessaire, le terme à l'introduction a été plus précoce dans le groupe « carence » ( $p = 0.048$ ).

Dans le groupe « carence », on retrouvait 12.1 % de complications foetales, soit 7 nouveaux-nés : 2 morts foetales in utero, 4 transferts en néonatalogie et 1 retard de croissance intra-utérin (RCIU).

Dans le groupe « taux normal », on retrouvait 6.9 % de complications foetales à savoir 2 nouveaux-nés : une hypoglycémie néonatale et une hospitalisation en néonatalogie.

Concernant les complications maternelles, on retrouve 1.7 % de complications pour le groupe « taux normal », une seule patiente ayant présenté une déchirure périnéale complète. Dans le groupe « carence », on retrouvait 10.3 % de complications, à savoir 3 patientes : 2 ayant présenté une pré-éclampsie et une ayant nécessité une extraction instrumentale. L'analyse de ce données est simplement descriptive au vu des faibles effectifs.

**Tableau 2 : paramètres de suivi de grossesse et de l'accouchement**

<b>Caractéristiques</b>	<b>Groupe « carence » en vit D Nombre (%)</b>	<b>Groupe « taux normal » de vit D Nombre (%)</b>	<b>P value</b>
n (%)	58 (66.6)	29 (33.3)	
<b>Terme au diagnostic du diabète gestationnel (SA)</b>	17.48	21.69	<b>0.033</b>
Prise de poids (kg)	9.99 ± 8.2	10 ± 6.6	0.99
Insulinothérapie			
Oui	31 (53.45)	13 (44.83)	0.45
-nbre d'UI/kg	0.234	0.181	0.41
Non	27 (46.55)	16 (55.17)	
<b>Terme à l'introduction de l'insulinothérapie (SA)</b>	23.13	27.75	<b>0.048</b>
Terme à l'accouchement j (SA)	275.6 (39 + 2)	276.4 (39 + 3)	0.78
Type d'accouchement			
- voie basse	40 (69)	21 (72.4)	0.74
- césarienne n (%)	18 (31)	8 (27.6)	
Poids de l'enfant	3.27	3.31	0.69
Macrosomie (poids ≥ 4 kg)	4 (6.9)	3 (10.3)	0.68
Complications maternelles	3 (10.3)	1 (1.7)	
Complications fœtales n(%)	7 (12.1)	2 (6.9)	

Nous avons effectué une analyse en sous-groupes au sein du groupe « carence », afin de rechercher des différences selon degré de carence : 30 patientes présentaient une carence (taux inférieur à 20 ng/ml), et 28 patientes une insuffisance, soit un taux compris entre 20 et 30 ng/ml.

L'analyse statistique n'a pas montré de différence significative en ce qui concerne la prise de poids ( $p = 0.29$ ) : 8.7 kg dans le groupe « carence » contre 11.3 kg dans le groupe « insuffisance ».

De même pour la nécessité d'introduire une insulinothérapie ( $p = 0.61$ ), la différence entre les deux groupes n'était pas significative.

Le poids des nouveaux-nés n'a pas varié de façon significative entre les deux groupes ( $p = 0.20$ ).

En revanche, nous pouvons observer une tendance : le nombre d'accouchements par césarienne était plus important dans le groupe « carence profonde » (42.9 % contre 11.1 %), tout comme les complications foetales qui étaient plus nombreuses dans le groupe « carence profonde » : 16.7 % contre 6.9 %.

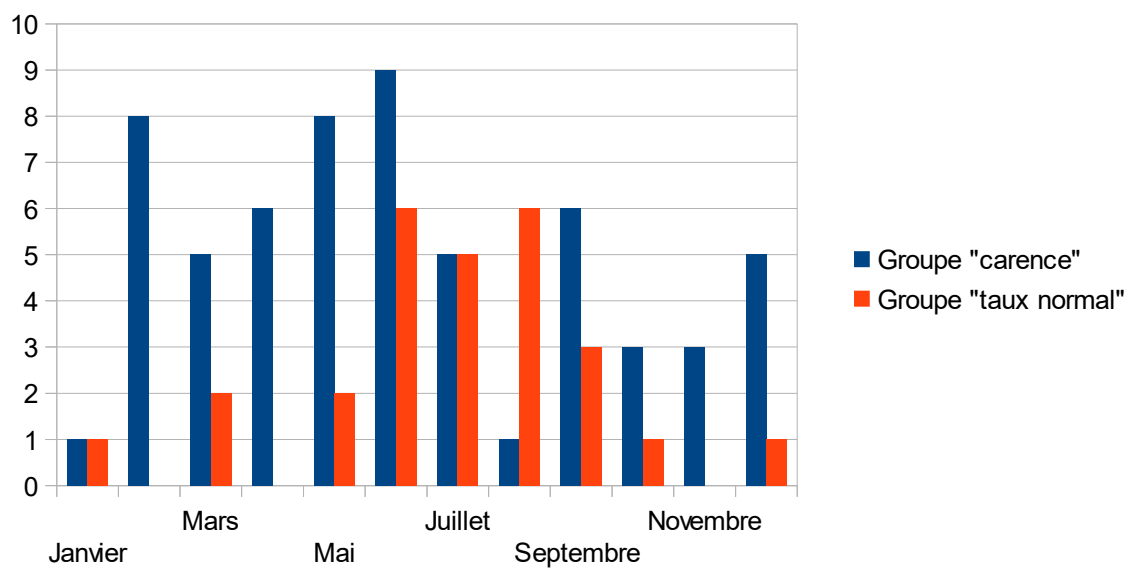
**Tableau 3** : analyse en sous-groupe dans le groupe « carence » en fonction de la profondeur de la carence

Caractéristiques	Carence (vit D < 20 ng/ml)	Insuffisance (vit D ≥ 20 ng/ml)	P value
n (%)	30 (51.7)	28 (48.3)	
Age	32.4	31.3	0.43
IMC avant grossesse	29.8	26.7	0.078
Atcd familiaux au 1er degré (n;%)	16 (53.3)	12 (42.9)	0.42
Antécédent personnel de diabète gestationnel (n;%)	4 (15.4)	5 (20.8)	
Prise de poids	8.7	11.3	0.29
Insulinothérapie			
Oui n(%)	17 (57.7)	14 (50)	0.61
Non n(%)	13 (43.3)	14 (50)	
nbre d'UI/kg	0.234	0.181	0.41
Terme à l'accouchement j (SA)	273.4 (39)	277.9 (39 + 5)	0.25
Type d'accouchement			
- voie basse n (%)	16 (57.1)	24 (88.9)	
- césarienne n (%)	12 (42.9)	3 (11.1)	
Poids de l'enfant	3.37	3.18	0.20
Complications maternelles n (%)	2 (6.9)	1 (3.7)	
Complications foetales n(%)	5 (16.7)	2 (6.9)	

Le taux de vitamine D étant influencé par de nombreux facteurs, dont principalement les conditions d'ensoleillement, nous avons répertorié dans la figure 6 le nombre de dosages ayant eu lieu au cours de notre étude selon le mois de l'année.

On note une tendance avec une majorité de patientes en carence en hiver et au printemps.

Une étude publiée en juin 2018 portant sur des patientes Australiennes et Néo-Zélandaises notait également une influence saisonnière du taux de vitamine D. (74)



*Figure 6 : répartition des dosages de vitamine D selon le mois de l'année*

## F. DISCUSSION

### 1. Principaux résultats

Notre étude montre que les patientes présentant une carence en vitamine D ont un risque de développer un diabète gestationnel plus précocément, en comparaison aux patientes ayant un taux normal de vitamine D.

De plus, l'introduction de l'insulinothérapie lorsqu'elle est indiquée est plus précoce dans le groupe « carence ».

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative concernant le taux d'insulinothérapie entre les deux groupes.

Puis nous observons ce que l'on peut appeler des tendances :

- les césariennes semblent plus fréquentes chez les patientes présentant une carence en vitamine D
- les complications foetales sembleraient plus nombreuses chez les patientes appartenant au groupe « carence »

## **2. Limites de l'étude**

### **2.a Caractéristiques de la population**

Une des limites de notre étude réside dans le fait que l'effectif de 87 patientes incluses reste faible, ce qui en limite la puissance.

De plus, il s'agit d'une étude monocentrique, un biais lié à « l'effet centre » peut entrer en compte, tout comme le niveau d'ensoleillement : cela peut entraîner des variations dans l'exposition solaire et modifier le taux de vitamine D, comparativement à d'autres régions en France et dans le monde.

### **2.b Facteurs confondants**

► Nous pouvons noter un biais liés aux critères d'inclusion : les patientes obèses n'ont pas été exclues de l'étude, la possibilité que certaines d'entre elles présentent un « pré-diabète » est envisageable.

► D'autres facteurs entrent en compte dans le risque de développer un diabète gestationnel et son équilibre : un âge élevé de la mère, un IMC élevé, qui sont « des facteurs indépendants à la fois de carence en vitamine D et de diabète gestationnel. Ils peuvent être considérés comme des éléments de la relation entre carence en vitamine D et diabète gestationnel. » (75)

► L'origine ethnique des patientes n'a pas été prise en compte dans notre étude, et les données de la littérature suggèrent son rôle dans la présence d'une carence en vitamine D ainsi qu'au niveau de l'insulinorésistance. (76) Cela peut entraîner des biais lors de l'interprétation des résultats.

► D'un point de vue statistique, certaines données étaient manquantes lors de l'analyse statistique (recueil manquant à l'inclusion ou lors du recueil des paramètres d'accouchement), nous avons donc fait notre analyse à partir des résultats dont nous disposions ; cela peut en limiter la puissance.

► Concernant la présence d'une supplémentation vitaminique éventuelle avant le dosage, nous n'avons pas eu accès à ces données, contrairement aux études disponibles qui réalisaient principalement des études prospectives avec des groupes « supplémentation » versus des groupes « placebo » où l'on pouvait savoir avec certitude si une supplémentation avait été donnée.

► Les patientes ont été incluses dans l'étude dès le diagnostic de diabète posé : soit en début de grossesse lorsqu'une glycémie à jeun pathologique était dépistée, soit entre 24 et 28 SA lors de la réalisation de l'HGPO, soit plus tardivement pour les patientes dont le suivi était moins régulier. Le niveau d'insulinorésistance variant au cours de la grossesse, cela pourrait engendrer des biais dans l'interprétation des résultats.

### **3. Biais d'analyse**

D'un point de vue biologique, le dosage de la vitamine D a été réalisé dans plusieurs laboratoires de ville, ce qui peut entraîner une variabilité dans les résultats. Certaines études ont suggéré que cela pouvait être un facteur important influençant les résultats. (75) La plupart des études disponibles avaient réalisé le dosage en milieu hospitalier et donc par le même laboratoire afin d'uniformiser les résultats.

Les dosages ont été effectués à des termes et des saisons différentes, dès lors que les patientes étaient diagnostiquées comme atteintes d'un diabète gestationnel. Le taux pouvant varier selon la période de l'année et également au cours de la grossesse (utilisation de la vitamine D par le fœtus pour son métabolisme phospho-calcique), cela peut entraîner un biais.

### **4. Discussion des résultats pertinents**

La plupart des études prospectives ainsi que les méta-analyses disponibles ont étudié la survenue d'un diabète gestationnel selon le taux de vitamine D des femmes enceintes et analysé si la carence majorait le risque de développer un diabète gestationnel. Les résultats de la littérature vont pour la plupart dans le même sens : les patientes présentant une carence en vitamine D ont un risque majoré de développer un diabète gestationnel, ainsi que des complications de la grossesse. (74) (75) (77) (78) (79) Cependant, certaines données restent controversées.

Une méta-analyse basée sur 26 études, publiée en février 2018, a tenté de synthétiser ces résultats. Elle retrouvait la même tendance : la carence en vitamine D chez les mères semble associée à un taux accru de diabète gestationnel ( $p < 0.001$ ). Cependant, il est important de noter que cette relation entre le statut en vitamine D de la mère et le risque de DG peut être affectée par divers

facteurs : l'âge de la mère, l'IMC, qui sont des facteurs de risque indépendants de carence en vitamine D et de diabète gestationnel. (75) L'origine ethnique entraîne également une variation des résultats : une étude Américaine sur plus de 6000 personnes a montré que le niveau de résistance à l'insuline (modèle HOMA) était plus élevé chez les Américains hispaniques, (2.51 ;  $p < 0.0001$ ) et chez les Afro-américains (2.36 ;  $p < 0.0001$ ), comparativement aux Blancs non hispaniques, après ajustement selon le taux de vitamine D. (76)

Au vu de l'hétérogénéité des études, des essais complémentaires sont nécessaires pour affiner les effets de la supplémentation en vitamine D sur la prévention du diabète gestationnel.

D'autres études interventionnelles ont supplémenté les patientes avec différents dosages de vitamine D et ont comparé la survenue de complications de la grossesse lors du suivi, incluant la survenue d'un diabète gestationnel. (67) (80)

Notre étude est donc singulière et conçue différemment de la plupart des études disponibles. Une étude française publiée en Mars 2018 et présentée au congrès annuel de la Société francophone du diabète présentait sensiblement le même schéma que la nôtre, en incluant 84 patientes présentant un diabète gestationnel. Les résultats sont quelque peu différents, premièrement dans la prévalence de la carence. Dans cette étude, on retrouve un déficit en vitamine D (taux  $< 20$  ng/ml) chez 13.1 % des patientes contre 34.4 % dans notre étude, et une insuffisance (taux  $< 30$ ng/ml) chez 28.6 % des patientes contre 32.2 % dans notre étude. Nous pourrions expliquer cela par le fait qu'il s'agit d'une étude réalisée à partir de patientes recrutées en Guadeloupe au CHU de Pointe-A-Pitre : le niveau d'ensoleillement ainsi que les phototypes sont différents de la métropole. De plus, l'âge moyen des patientes variait légèrement (moyenne de 33.5 ans contre 31.8 ans dans notre étude). Cette étude a permis de montrer de façon significative que la nécessité d'introduire une insulinothérapie était plus fréquente en cas de déficit en vitamine D ( $p = 0.045$ ). (81)

Cette différence de résultats entre nos deux études tient probablement dans le fait que la puissance est insuffisante en raison d'un effectif réduit, et du fait qu'il s'agisse d'études monocentriques avec un recrutement de patientes très différent, car provenant de deux régions du globe très inégales en terme d'ensoleillement, d'habitudes alimentaires et de phototypes.

Une étude Australienne de 2011 portant sur 147 femmes atteintes d'un diabète gestationnel, dont la conception était différente de la nôtre (mesure de la glycémie à jeun et de la glycémie après GTT), avait montré que le contrôle glycémique était moindre chez les patientes en carence, mais n'avait pas retrouvé de lien significatif avec la dose quotidienne totale d'insuline. (64)



## 5. Perspectives

Sans prouver qu'elle réduit l'incidence de la survenue du diabète gestationnel, notre étude, en accord avec les données de la littérature, suggère qu'une supplémentation en vitamine D, précoce, permettrait de diminuer les complications maternelles et foetales chez ces patientes.

Une étude chinoise publiée en mars 2018 a étudié la survenue d'un diabète gestationnel chez des femmes enceintes, avec une mesure du taux de vitamine D dès la première visite prénatale. Les auteurs ont montré que la concentration plasmatique de 25-(OH)-vitamine D lors de la première visite prénatale était significativement plus faible chez les femmes ayant développé un diabète gestationnel ( $p < 0.001$ ).<sup>(82)</sup> De même qu'une étude iranienne de 2016, qui montrait qu'une supplémentation en vitamine D lors des deuxième et troisième trimestres réduisait significativement l'incidence du diabète gestationnel (11,4% vs 34,8;  $p < 0,01$ ).<sup>(65)</sup> Ces résultats, en accord avec ceux de notre étude, sont en faveur du développement d'une stratégie de prévention précoce.

Cependant, plusieurs questions restent en suspens : une supplémentation précoce devrait-elle se faire en pré-conceptionnel ou lors de la première consultation de suivi de grossesse ?

Des études complémentaires permettraient d'affiner la stratégie de prévention la plus efficace à adopter dans le cadre de la supplémentation en vitamine D.

## G. Conclusion

L'incidence du diabète gestationnel est en pleine augmentation depuis ces dernières années. De nombreuses études se penchent sur de nouvelles thérapeutiques, ainsi que sur sa physiopathologie afin d'essayer d'en réduire la sévérité. L'intérêt de la supplémentation en vitamine D semble avoir été prouvée par nombre d'entre elles. Notre étude vient appuyer cette tendance en suggérant que les complications associées au diabète gestationnel seraient moindres chez les patientes n'ayant pas de carence. Il serait maintenant question d'affiner au maximum cette supplémentation : terme, dose, effets secondaires potentiels ?

## V REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Diabète. Organisation mondiale de la santé. 2017. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/fr/>
2. Diabète gestationnel. La revue du praticien 2010;60:514-516. Available from: [http://solr.gmsante.fr/RDP/2010/4/RDP\\_2010\\_4\\_514.pdf](http://solr.gmsante.fr/RDP/2010/4/RDP_2010_4_514.pdf)
3. Diabète gestationnel. La revue du praticien 2003;53:1894-1899. Available from: [http://solr.gmsante.fr/RDP/2003/17/RDP\\_2003\\_17\\_1894.pdf](http://solr.gmsante.fr/RDP/2003/17/RDP_2003_17_1894.pdf)
4. Physiopathologie du diabète gestationnel. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction [Internet]. 2002;31(6):4S3-4S10. Available from: [http://www.em-premium.com.docelec.u-bordeaux.fr/showarticlefile/114603/pdf\\_43563.pdf](http://www.em-premium.com.docelec.u-bordeaux.fr/showarticlefile/114603/pdf_43563.pdf)
5. Shao J, Catalano PM, Yamashita H, Ruyter I, Smith S, Youngren J, *et al.* Decreased insulin receptor tyrosine kinase activity and plasma cell membrane glycoprotein-1 overexpression in skeletal muscle from obese women with gestational diabetes mellitus: evidence for increased serine/threonine phosphorylation in pregnancy and GDM. *Diabetes* 2000; 49 : 603-10
6. Skouby SO, Kuhl C, Honnes PJ, Andersen AN. Prolactin and glucose tolerance in normal and gestational diabetic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1986; 67 : 17-20
7. Michaels RL, Sorenson RL, Parsons JA, Sheridan JD. Prolactin enhances cell-to-cell communication among beta-cells in pancreatic islets. *Diabetes* 1987; 36 : 1098-103.
8. Rizza RA, Mandarino LJ, Gerich JE. Cortisol-induced insulin resistance in man: impaired suppression of glucose production and stimulation of glucose utilization due to a postreceptor defect of insulin action. *Clin Endocrinol Metab* 1982; 54 : 131-8
9. Festa A, Shnawa N, Krugluger W, Hopmeier P, Schernthaner G, Haffner S. Relative hypoleptinaemia in women with mild gestational diabetes mellitus. *Diabet Med* 1999; 16 : 656-62
10. Kautzky-Willer A, Pacini G, Tura A, Bieglmayer C, Schneider B, Ludvik B, *et al.* Increased plasma leptin in gestational diabetes. *Diabetologia* 2001; 44 : 164-72
11. Diabète gestationnel en France en 2012 : dépistage, prévalence et modalités de prise en charge pendant la grossesse. Bulletin épidémiologique hebdomadaire. 2016. Available from: [http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2016/9/2016\\_9\\_2.html](http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2016/9/2016_9_2.html)
12. Cosson E, Benbara A, Pharisien I, Nguyen MT, Revaux A, Lormeau B, *et al.* Diagnostic and prognostic performances over 9 years of a selective screening strategy for gestational diabetes mellitus in a cohort of 18,775 subjects. *Diabetes Care*. 2013;36(3):598-603.
13. Cosson E, Cussac-Pillegand C, Benbara A, Pharisien I, Jaber Y, Banu I, *et al.* The diagnostic and prognostic performance of a selective screening strategy for gestational diabetes mellitus according to ethnicity in Europe. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(3):996-1005
14. Wery E, Vambergue A, Le Goueff F, Vincent D, Deruelle P. Impact des nouveaux critères de dépistage sur la prévalence du diabète gestationnel. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie

de la Reproduction. 2014;43(4):307-313.

15. Senat M, Deruelle P. Le diabète gestationnel. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. 2016;44(4):244-247. Available from : <http://www.sciencedirect.com.docelec.u-bordeaux.fr/science/article/pii/S1297958916000321>

16. Getahun D, Nath C, Ananth C, Chavez M, Smulian J. Gestational diabetes in the United States: temporal trends 1989 through 2004. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2008;198(5):525.e1-525.e5.

17. Rapport de synthèse sur le dépistage et le diagnostic de diabète gestationnel. 2005. Available from: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/diabete\\_gestationnel\\_synth.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/diabete_gestationnel_synth.pdf)

18. Recommandations pour la pratique clinique. Le diabète gestationnel [Internet]. Collège national des gynécologues et obstétriciens français. 2010. Available from: [http://www.fncgm.com/images/CONSULTATION\\_QUOTIDIEN/Grossesse/diabete\\_gestationnel\\_recocngof.pdf](http://www.fncgm.com/images/CONSULTATION_QUOTIDIEN/Grossesse/diabete_gestationnel_recocngof.pdf)

19. Le diabète gestationnel. Référentiel élaboré par le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) et par la Société francophone du diabète (SFD) – 2010. *Médecine des maladies Métaboliques* 2010;4:713–717.

20. Vambergue A. Le diabète gestationnel. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 2012;6(4):271-278.

21. Vambergue A. Le diabète gestationnel : diagnostic et prise en charge à court et à long terme. *La Presse Médicale* [Internet]. 2013 ;42(5):893-899. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0755498213004818>

22. Potier L. Diabète gestationnel : repérer, dépister, surveiller. *La revue du praticien médecine générale*. 2013;27(901):368-369. Available from : [http://solr.gmsante.fr/MG/2013/901/MG\\_2013\\_901\\_368.pdf](http://solr.gmsante.fr/MG/2013/901/MG_2013_901_368.pdf)

23. Palacios C, De-Regil L, Lombardo L, Peña-Rosas J. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;.

24. Principales complications de la grossesse. N°4 : diabète gestationnel. *La revue du praticien*. 2004;54:897-902. Available from: [http://solr.gmsante.fr/RDP/2004/8/RDP\\_2004\\_8\\_897.pdf](http://solr.gmsante.fr/RDP/2004/8/RDP_2004_8_897.pdf)

25. Thiebaugeorges O, Guyard-Boileau B. Surveillance obstétricale en cas de diabète gestationnel et particularité de la prise en charge de la menace d'accouchement prématuré. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 2010;39(8):S264-S273.

26. Diabète gestationnel : quels risques pour la mère, le foetus, l'enfant ?. *La revue du praticien médecine générale* [Internet]. 2012 ;887(26):640-643. Available from: [http://solr.gmsante.fr/MG/2012/887/MG\\_2012\\_887\\_640.pdf](http://solr.gmsante.fr/MG/2012/887/MG_2012_887_640.pdf)

27. Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EM, Gonzales O. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000;343:1134-8.

28. Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2003-15.
29. Diabète et grossesse. Le concours médical [Internet]. 2010;132(17-18):717-738. Available from: [http://solr.gmsante.fr/CM/2010/17/CM\\_2010\\_17\\_717.pdf](http://solr.gmsante.fr/CM/2010/17/CM_2010_17_717.pdf)
30. Education diabète gestationnel (DIAMAT) [Internet]. Réseau diabète midi-pyrénées. 2018. Available from: <http://www.diamip.org/espace-professionnel/actions-projets/education-diabete-gestationnel-diamat>
31. Crowther C, Hiller J, Moss J, McPhee A, Jeffries W, Robinson J. Effect of Treatment of Gestational Diabetes Mellitus on Pregnancy Outcomes. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(24):2477-2486.
32. M.B. Landon, C.Y. Spong, E. Thom, et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes *N Engl J Med*, 361 (2009), pp. 1339-1348
33. Beucher G, Viaris de Lesegno B, Dreyfus M. Complications maternelles du diabète gestationnel. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 2010;39(8):S171-S188.
34. Knowler W, Barrett-Connor E, Fowler S, Hamman R, Lachin J. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *The New England journal of medicine*. 2002; 346 (6):393-403.
35. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson J, Valle T. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *The New England journal of medicine*. 2001;344(18):1343-1350.
36. Hu G, Tian H, Zhang F, Liu H, Zhang C, Zhang S et al. Tianjin Gestational Diabetes Mellitus Prevention Program. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2012;98(3):508-517.
37. Ratner R, Christophi C, Metzger B, Dabelea D, Bennett P, Pi-Sunyer X et al. Prevention of Diabetes in Women with a History of Gestational Diabetes: Effects of Metformin and Lifestyle Interventions. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;93(12):4774-4779.
38. Schwartz N, Nachum Z, Green MS. The prevalence of gestational diabetes mellitus recurrence-effect of ethnicity and parity: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(3):310-7
39. Principales complications de la grossesse. Diabète gestationnel [Internet]. SFE. 2010. Available from: <http://www.s fendocrino.org/article/380/item-17-ndash-principales-complications-de-la-grossesse-diabete-gestationnel>
40. Dabelea D, Hanson R, Lindsay R, Pettitt D, Imperatore G, Gabir M et al. Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity: a study of discordant sibships. *Diabetes*. 2000;49(12):2208-2211.

41. Vitamine D : métabolisme, régulation et maladies associées. Médecine/Sciences [Internet]. 2006 ;22(12):1095-1100. Available from: [http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/5935/MS\\_2006\\_12\\_1095.pdf?sequence=5](http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/5935/MS_2006_12_1095.pdf?sequence=5)
42. Curtis E, Moon R, Harvey N, Cooper C. Maternal vitamin D supplementation during pregnancy. *British Medical Bulletin*. 2018;126(1):57-77.
43. Larqué E, Morales E, Leis R, Blanco-Carnero J. Maternal and Foetal Health Implications of Vitamin D Status during Pregnancy. *Nutrition & Metabolism* [Internet]. 2018;72:179-192. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/487370>
- 44 . Dosage de la vitamine D. Conditions de prise en charge par l'Assurance Maladie [Internet]. Ameli.fr. 2014. Available from: [https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/4965/document/dosage-vitamine-d-prise-en-charge\\_assurance-maladie.pdf](https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/4965/document/dosage-vitamine-d-prise-en-charge_assurance-maladie.pdf)
45. Vitamine D et grossesse. La revue du praticien médecine générale [Internet]. 2012 ; 26(880):338-339. Available from: [http://solr.gmsante.fr/MG/2012/880/MG\\_2012\\_880\\_338.pdf](http://solr.gmsante.fr/MG/2012/880/MG_2012_880_338.pdf)
46. Statut en vitamine D de la population adulte en France : l'Etude nationale nutrition santé [Internet]. 2012. Available from: [http://opac.invs.sante.fr/doc\\_num.php?explnum\\_id=8108](http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=8108)
47. Chaumette M. Vitamine D : quand doser et comment corriger ? [Internet]. Département de médecine générale Paris 7 Diderot. 2012. Available from: [http://www.bichat-larib.com/revue.presse/revue.presse.resume.affichage.php?numero\\_etudiant=&numero\\_resume=379](http://www.bichat-larib.com/revue.presse/revue.presse.resume.affichage.php?numero_etudiant=&numero_resume=379)
48. Vitamine D : dosage et supplémentation. Egora [Internet]. 2016;118:20. Available from: [http://solr.gmsante.fr/EGO/2016/118/EGO\\_2016\\_118\\_20.pdf](http://solr.gmsante.fr/EGO/2016/118/EGO_2016_118_20.pdf)
49. Urrutia-Pereira M, Solé D. Vitamin D deficiency in pregnancy and its impact on the fetus, the newborn and in childhood. *Pediatrics Review Paulista*. 2015;33(1):104-113.
50. Ammouche M. La vitamine D. Panorama du médecin [Internet]. 2013;5300. Available from: [http://solr.gmsante.fr/PANO/2013/5300/PANO\\_2013\\_5300\\_25.pdf](http://solr.gmsante.fr/PANO/2013/5300/PANO_2013_5300_25.pdf)
51. Bosomworth N. Atténuer la carence épidémique en vitamine D. *Canadian family physician* [Internet]. 2011;57:e1-e6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3024173/pdf/05700e1.pdf>
52. Commission de la transparence UVEDOSE 100 000 UI [Internet]. 2013. Available from: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12890\\_UVEDOSE\\_RI\\_Avis1\\_CT12890.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12890_UVEDOSE_RI_Avis1_CT12890.pdf)
53. Grossesse normale : besoins nutritionnels d'une femme enceinte. La revue du praticien [Internet]. 2012 ;62:1275-1286. Available from: [http://solr.gmsante.fr/RDP/2012/9/RDP\\_2012\\_9\\_1275.pdf](http://solr.gmsante.fr/RDP/2012/9/RDP_2012_9_1275.pdf)
54. Prévenir la déficience en vitamine D. *Le concours médical*. 2013;135(3):230. Available from: [http://solr.gmsante.fr/CM/2013/3/CM\\_2013\\_3\\_230.pdf](http://solr.gmsante.fr/CM/2013/3/CM_2013_3_230.pdf)

55. Hollis B, Johnson D, Hulsey T, Ebeling M, Wagner C. Vitamin D supplementation during pregnancy: Double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2011;26(10):2341-2357.
56. Ceccaldi P, Pejoan H, Breau N, Diallo D, Ducarme G, Poujade O et al. French prenatal Vitamin D recommended supplementation: Enough or not?. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*. 2017;46(1):35-41.
57. Eyles D, Brown J, Mackay-Sim A, McGrath J, Feron F. Vitamin d3 and brain development. *Neuroscience*. 2003;118(3):641-653.
58. Quelle nutrition et quelles suppléments pour les femmes enceintes ? [Internet]. 2013. Available from: [http://www.engof.fr/component/rsfiles/apercu?path=Journes%2Bnationales%252FMAJ%2Ben%2BG0%252F2013%252F2013\\_GO%252Fobstetrique%](http://www.engof.fr/component/rsfiles/apercu?path=Journes%2Bnationales%252FMAJ%2Ben%2BG0%252F2013%252F2013_GO%252Fobstetrique%252F)
59. Park S, Kim D, Kang S. Vitamin D deficiency impairs glucose-stimulated insulin secretion and increases insulin resistance by reducing PPAR- $\gamma$  expression in nonobese Type 2 diabetic rats. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2016;27:257-265.
60. Gao Y, Zheng T, Ran X, Ren Y, Chen T, Zhong L et al. Vitamin D and Incidence of Prediabetes or Type 2 Diabetes: A Four-Year Follow-Up Community-Based Study. *Disease Markers*. 2018;2018:1-8.
61. Asemi Z, Hashemi T, Karamali M, Samimi M, Esmailzadeh A. Effects of vitamin D supplementation on glucose metabolism, lipid concentrations, inflammation, and oxidative stress in gestational diabetes: a double-blind randomized controlled clinical trial. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2013;98(6):1425-1432.
62. Zhang Q, Cheng Y, He M, Li T, Ma Z, Cheng H. Effect of various doses of vitamin D supplementation on pregnant women with gestational diabetes mellitus: A randomized controlled trial. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2016;12(3):1889-1895.
63. Maghbooli Z, Hossein-nezhad A, Karimi F, Shafaei A, Larijani B. Correlation between vitamin D3 deficiency and insulin resistance in pregnancy. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2007;24(1):27-32.
64. Lau S, Gunton J, Athayde N, Byth K, N Cheung. Serum 25-hydroxyvitamin D and glycated haemoglobin levels in women with gestational diabetes mellitus. *The Medical journal of Australia*. 2011;194(7):334-337.
65. Pouya B, Shahgheibi S, Farhadifar F. The effect of vitamin D supplementation on gestational diabetes in high-risk women: Results from a randomized placebo-controlled trial. *Journal of Research in Medical Sciences*. 2016;21(1):2.
66. Lacroix M, Battista M, Doyon M, Houde G, Ménard J, Ardilouze J et al. Lower vitamin D levels at first trimester are associated with higher risk of developing gestational diabetes mellitus. *Acta Diabetologica*. 2014;51(4):609-616.
67. Zhang C, Qiu C, Hu F, David R, van Dam R, Bralley A et al. Maternal Plasma 25-

Hydroxyvitamin D Concentrations and the Risk for Gestational Diabetes Mellitus. *PLoS ONE*. 2008;3(11):e3753.

68. Soheilykhah S, Mojibian M, Rashidi M, Rahimi-Saghand S, Jafari F. Maternal Vitamin D Status in Gestational Diabetes Mellitus. *Nutrition in Clinical Practice*. 2010;25(5):524-527.

69. Tabesh M, Salehi-Abargouei A, Tabesh M, Esmailzadeh A. Maternal Vitamin D Status and Risk of Pre-Eclampsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(8):3165-3173.

70. Sablok A, Batra A, Thariani K, Batra A, Bharti R, Aggarwal A et al. Supplementation of vitamin D in pregnancy and its correlation with fetomaternal outcome. *Clinical Endocrinology*. 2015;83(4):536-541.

71. Yu R, Chen D, Hao X, Jiang S, Fang J, Zhou Q. Relationship between serum 25(OH)D levels at birth and respiratory distress syndrome in preterm infants. *Chinese journal of contemporary pediatrics*. 2017;19(11):1134-1137.

72. Kjalarsdottir L, Tersey S, Vishwanath M, Chuang J, Posner B, Mirmira R et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> enhances glucose-stimulated insulin secretion in mouse and human islets: a role for transcriptional regulation of voltage-gated calcium channels by the vitamin D receptor. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2018;

73. Yeow T, Lim S, Hor C, Khir A, Wan Mohamud W, Pacini G. Impact of Vitamin D Replacement on Markers of Glucose Metabolism and Cardio-Metabolic Risk in Women with Former Gestational Diabetes—A Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *PLOS ONE*. 2015;10(6):e0129017.

74. Wilson R, Leviton A, Leemaqz S, Anderson P, Grieger J, Grzeskowiak L et al. Vitamin D levels in an Australian and New Zealand cohort and the association with pregnancy outcome. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2018;18(1).

75. Amraei M, Mohamadpour S, Sayehmiri K, Mousavi S, Shirzadpour E, Moayeri A. Effects of Vitamin D Deficiency on Incidence Risk of Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis. *Frontiers in Endocrinology*. 2018;9(7).

76. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-Hydroxyvitamin D, Diabetes, and Ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care*. 2004;27(12):2813-2818.

77. Hu L, Zhang Y, Wang X, You L, Xu P, Cui X et al. Maternal Vitamin D Status and Risk of Gestational Diabetes: a Meta-Analysis. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2018;45(1):291-300.

78. Al-Ajlan A, Al-Musharaf S, Fouda M, Krishnaswamy S, Wani K, Aljohani N et al. Lower vitamin D levels in Saudi pregnant women are associated with higher risk of developing GDM. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2018;18(1).

79. Poel Y, Hummel P, Lips P, Stam F, van der Ploeg T, Simsek S. Vitamin D and gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Internal Medicine*. 2012;23(5):465-469.

80. Dvornik A, Mujezinović F. The Association of Vitamin D Levels with Common Pregnancy Complications. *Nutrients*. 2018;10(7):867.
81. Velayoudoum F, Cirederf I, Massicard M, Cosson E. Diabète gestationnel : plus d'insulinothérapie en cas de déficit en vitamine D ?. Société francophone du diabète. 2018. Available from: <https://www.sfdiabete.org/abstract-mediatheque?mediaId=41755&channel=41666>
82. Xu C, Ma H, Wang Y. Maternal Early Pregnancy Plasma Concentration of 25-Hydroxyvitamin D and Risk of Gestational Diabetes Mellitus. *Calcified Tissue International*. 2017;102(3):280-286.



**Prénom** : France  
**Nom** : Vonderweidt  
**Discipline** : Médecine générale  
**U.F.R** des Sciences Médicales, Université de Bordeaux

### Recherche d'un lien entre le taux de vitamine D et les complications du diabète gestationnel

**Introduction** : La carence en vitamine D est une situation fréquente parmi la population générale, particulièrement chez la femme enceinte. De nombreuses études ont suggéré un lien entre le diabète gestationnel (DG) et le taux de vitamine D, cependant les mécanismes restent incertains. Nous avons évalué le lien éventuel entre le taux de vitamine D et la nécessité d'introduire une insulinothérapie, ainsi que la survenue de complications lors de la grossesse.

**Matériels et méthodes** : 87 femmes présentant un DG ont été incluses dans notre étude prospective, entre Février 2017 et Mars 2018. Les patientes ont été divisées en deux groupes: un groupe "carence en vitamine D" (< 30 ng/ml) et groupe "taux normal" ( $\geq$  30 ng/ml). Lorsque l'insulinothérapie était nécessaire, le terme à l'introduction et les doses nécessaires ont été comparés. Les paramètres de grossesse ainsi que les données à l'accouchement (poids de l'enfant, complications materno-foetales) ont été recueillis.

**Résultats** : L'incidence de la carence en vitamine D était de 66.6 %, contre 33.3 % de patientes avec un taux normal. L'analyse n'a pas montré de différence significative entre les deux groupes concernant l'introduction d'une insulinothérapie ( $p = 0.45$ ), mais les patientes du groupe "carence" avaient un diagnostic de DG plus précoce ( $p = 0.033$ ). Lorsque l'insulinothérapie était nécessaire, le terme à l'introduction était plus précoce dans le groupe "carence" ( $p = 0.048$ ), et il y avait 12.1 % de complications foetales dans ce groupe contre 6.9 % dans l'autre. Il y avait 1.7 % de complications maternelles dans le groupe "taux normal", contre 10.3 % dans l'autre.

**Conclusion** : Ces résultats suggèrent que la carence en vitamine D joue un rôle négatif dans l'équilibre du diabète gestationnel et entraîne une insulino-résistance plus précoce.

**Mots-clés** : diabète gestationnel, vitamine D, insulinothérapie, complications de la grossesse, insulino-résistance

### Relationship between vitamin D levels and gestational diabetes complications

**Background** : Vitamin D deficiency is a common issue among general population and especially pregnant women. Studies have suggested the relationship between gestational diabetes mellitus (GDM) and vitamin D status. However, this relationship remains unclear. We evaluated the association between vitamin D levels and the need to introduce insulin therapy, as well as the occurrence of complications.

**Methods** : A total of eighty-seven voluntary pregnant women with GDM have been enrolled in this prospective analysis between February 2017 and March 2018. The patients were divided in two groups : vitamin D deficiency (< 30ng/ml) and normal rate ( $\geq$  30 ng/ml). When insulin was needed, term at introduction and insulin doses were recorded. Pregnancy parameters as weight gain were compared between these two groups, and delivery parameters were analysed (baby's weight, delivery or neonatal complications).

**Results** : Incidence of vitamin D deficiency (< 30 ng/ml) was 66.6 %, and normal rate was 33.3 %. There was no statistical difference between the two groups regarding introduction of insulin therapy ( $p = 0.45$ ). However, patients in the "deficiency" group were diagnosed with gestational diabetes earlier than the "normal rate" ( $p = 0.033$ ). Nevertheless, insulin therapy was introduced earlier in the "deficiency" group ( $p = 0.048$ ).

In the "deficiency" group, there were 12.1 % fetal complications, and 6.9 % in the "normal rate" group. There were 1.7 % maternal complications for the normal rate, compared with 10.3 % in the deficiency one.

**Conclusion** : These results suggest that vitamin D deficiency may have a negative impact in the gestational diabetes control and lead to an earlier insulin resistance.

**Keywords** : gestational diabetes mellitus, vitamin D, insulinothérapie, pregnancy complications, resistance insulin

## SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les moeurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.