HAL open science

Diabète gestationnel précoce versus tardif : quel avenir métabolique pour la mère ?

Jeanne Imbernon

▶ To cite this version:

Jeanne Imbernon. Diabète gestationnel précoce versus tardif : quel avenir métabolique pour la mère ?. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02770881

HAL Id: dumas-02770881

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02770881v1

Submitted on 9 Oct 2020

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.

Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITE DE MONTPELLIER

FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Jeanne IMBERNON

le 12 Avril 2019

TITRE

DIABETE GESTATIONNEL PRECOCE VERSUS TARDIF: QUEL AVENIR METABOLIQUE POUR LA MERE ?

Directeur de thèse : Madame le Docteur Valéria COSMA

JURY

Président :	Monsieur le Professeur Eric RENARD
Assesseurs:	Monsieur le Professeur Bernard HEDON
	Monsieur le Professeur Pierre BOULOT
	Madame le Docteur Valéria COSMA
Membre invité :	Madame le Docteur Anne Marie GUEDJ

UNIVERSITE DE MONTPELLIER

FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Jeanne IMBERNON

le 12 Avril 2019

TITRE

DIABETE GESTATIONNEL PRECOCE VERSUS TARDIF: QUEL AVENIR METABOLIQUE POUR LA MERE ?

Directeur de thèse : Madame le Docteur Valéria COSMA

JURY

Président :	Monsieur le Professeur Eric RENARD
Assesseurs:	Monsieur le Professeur Bernard HEDON
	Monsieur le Professeur Pierre BOULOT
	Madame le Docteur Valéria COSMA
Membre invité :	Madame le Docteur Anne Marie GUEDJ

Université de Montpellier
FACULTÉ de MÉDECINE
Montpellier-Nîmes

ANNEE UNIVERSITAIRE 2018 - 2019

PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs Honoraires

ALLIEU Yves
ALRIC Robert
ARNAUD Bernard
ASTRUC Jacques
AUSSILLOUX Charles
AVEROUS Michel
AYRAL Guy
BAILLAT Xavier
BALDET Pierre
BALDY-MOULINIER Michel
BALMES Jean-Louis
BALMES Pierre
BANSARD Nicole
BAYLET René
BILLIARD Michel
BLARD Jean-Marie
BLAYAC Jean Pierre
BLOTMAN Francis
BONNEL François
BOUDET Charles
BOURGEOIS Jean-Marie
BRUEL Jean Michel
BUREAU Jean-Paul
BRUNEL Michel
CALLIS Albert
CANAUD Bernard
CASTELNAU Didier
CHAPTAL Paul-André
CIURANA Albert-Jean
CLOT Jacques
D'ATHIS Françoise
DEMAILLE Jacques
DESCOMPS Bernard
DIMEGLIO Alain
DUBOIS Jean Bernard
DUMAS Robert
DUMAZER Romain
ECHENNE Bernard
FABRE Serge
FREREBEAU Philippe
GALIFER René Benoît
GODLEWSKI Guilhem
GRASSET Daniel
GROLLEAU-RAOUX Robert
GUILHOU Jean-Jacques
HERTAULT Jean
HUMEAU Claude
JAFFIOL Claude
JANBON Charles
JANBON François
JARRY Daniel
JOYEUX Henri
LAFFARGUE François
LALLEMANT Jean Gabriel
LAMARQUE Jean-Louis
LAPEYRIE Henri
LESBROS Daniel
LOPEZ François Michel
LORIOT Jean
LOUBATIERES Marie Madeleine
MAGNAN DE BORNIER Bernard
MARY Henri
MATHIEU-DAUDE Pierre
MEYNADIER Jean
MICHEL François-Bernard
MICHEL Henri
MION Charles
MION Henri
MIRO Luis
NAVARRO Maurice
NAVRATIL Henri
OTHONIEL Jacques
PAGES Michel
PEGURET Claude
PELISSIER Jacques
POUGET Régis
PUECH Paul
PUJOL Henri
PUJOL Rémy
RABISCHONG Pierre
RAMUZ Michel
RIEU Daniel
RIOUX Jean-Antoine
ROCHEFORT Henri
ROSSI Michel
ROUANET DE VIGNE
LAVIT Jean Pierre
SAINT AUBERT Bernard
SANCHO-GARNIER Hélène
SANY Jacques
SEGNARBIEUX François
SENAC Jean-Paul
SERRE Arlette
SIMON Lucien
SOLASSOL Claude
THEVENET André
VIDAL Jacques
VISIER Jean Pierre

Professeurs Emérites

ARTUS Jean-Claude
BLANC François
BOULENGER Jean-Philippe
BOURREL Gérard
BRINGER Jacques
CLAUSTRES Mireille
DAURES Jean-Pierre
DAUZAT Michel
DEDET Jean-Pierre
ELEDJAM Jean-Jacques
GUERRIER Bernard
JOURDAN Jacques
MARES Pierre
MAURY Michèle
MILLAT Bertrand
MAUDELONDE Thierry
MONNIER Louis
PREFAUT Christian
PUJOL Rémy
SULTAN Charles
TOUCHON Jacques
VOISIN Michel
ZANCA Miche4

Université de Montpellier
FACULTÉ de MÉDECINE
Montpellier-Nîmes

ANNEE UNIVERSITAIRE 2018 - 2019

PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

PU-PH de classe exceptionnelle

ALBAT Bernard - Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
ALRIC Pierre - Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
BACCINO Eric - Médecine légale et droit de la santé
BASTIEN Patrick - Parasitologie et mycologie
BONAFE Alain - Radiologie et imagerie médicale
CAPDEVILA Xavier - Anesthésiologie-réanimation
COLSON Pascal – Anesthésie-réanimation
COMBE Bernard - Rhumatologie
COSTA Pierre - Urologie
COTTALORDA Jérôme - Chirurgie infantile
COUBES Philippe – Neurochirurgie
COURTET Philippe – Psychiatrie d'adultes, adictologie
CRAMPETTE Louis - Oto-rhino-laryngologie
CRISTOL Jean Paul - Biochimie et biologie moléculaire
DAVY Jean Marc - Cardiologie
DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel - Anesthésiologie-réanimation
DELAPORTE Eric - Maladies infectieuses ; maladies tropicales
DEMOLY Pascal – Pneumologie, addictologie
DE WAZIERES Benoît - Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
DOMERGUE Jacques - Chirurgie générale
DUFFAU Hugues - Neurochirurgie
DUJOLS Pierre - Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
ELIAOU Jean François - Immunologie
FABRE Jean Michel - Chirurgie générale
FRAPIER Jean-Marc – Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
GUILLOT Bernard - Dermato-vénéréologie
HAMAMAH Samir-Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
HEDON Bernard-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
HERISSON Christian-Médecine physique et de réadaptation
JABER Samir-Anesthésiologie-réanimation
JEANDEL Claude-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
JONQUET Olivier-Réanimation ; médecine d'urgence
JORGENSEN Christian-Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
KOTZKI Pierre Olivier-Biophysique et médecine nucléaire
LANDAIS Paul-Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention
LARREY Dominique-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
LEFRANT Jean-Yves-Anesthésiologie-réanimation
LE QUELLEC Alain-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
MARTY-ANE Charles - Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MERCIER Jacques - Physiologie
MESSNER Patrick – Cardiologie
MONDAIN Michel – Oto-rhino-laryngologie
PELISSIER Jacques-Médecine physique et de réadaptation

Université de Montpellier
FACULTÉ de MÉDECINE
Montpellier-Nîmes

ANNEE UNIVERSITAIRE 2018 - 2019

PERSONNEL ENSEIGNANT

RENARD Eric-Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
REYNES Jacques-Maladies infectieuses, maladies tropicales
RIBSTEIN Jean-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
RIPART Jacques-Anesthésiologie-réanimation
ROUANET Philippe-Cancérologie ; radiothérapie
SCHVED Jean François-Hématologie; Transfusion
TAOUREL Patrice-Radiologie et imagerie médicale
UZIEL Alain -Oto-rhino-laryngologie
VANDE PERRE Philippe-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
YCHOU Marc-Cancérologie ; radiothérapie

PU-PH de 1re classe

AGUILAR MARTINEZ Patricia-Hématologie ; transfusion
AVIGNON Antoine-Nutrition
AZRIA David -Cancérologie ; radiothérapie
BAGHDADLI Amaria-Pédopsychiatrie ; addictologie
BEREGI Jean-Paul-Radiologie et imagerie médicale
BLAIN Hubert-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
BLANC Pierre-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BORIE Frédéric-Chirurgie digestive
BOULOT Pierre-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
CAMBONIE Gilles -Pédiatrie
CAMU William-Neurologie
CANOVAS François-Anatomie
CARTRON Guillaume-Hématologie ; transfusion
CHAMMAS Michel-Chirurgie orthopédique et traumatologique
CHANQUES Gérald – Anesthésie-réanimation
CORBEAU Pierre-Immunologie
COSTES Valérie-Anatomie et cytologie pathologiques
CYTEVAL Catherine-Radiologie et imagerie médicale
DADURE Christophe-Anesthésiologie-réanimation
DAUVILLIERS Yves-Physiologie
DE TAYRAC Renaud-Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale
DEMARIA Roland-Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
DEREURE Olivier-Dermatologie – vénéréologie
DE VOS John – Cytologie et histologie
DROUPY Stéphane -Urologie
DUCROS Anne-Neurologie
GARREL Renaud – Oto-rhino-laryngologie
HAYOT Maurice - Physiologie
KLOUCHE Kada-Réanimation ; médecine d'urgence
KOENIG Michel-Génétique moléculaire
LABAUGE Pierre- Neurologie
LAFFONT Isabelle-Médecine physique et de réadaptation
LAVABRE-BERTRAND Thierry-Cytologie et histologie
LAVIGNE Jean-Philippe – Bactériologie – virologie, hygiène hospitalière
LECLERCQ Florence-Cardiologie
LEHMANN Sylvain-Biochimie et biologie moléculaire
LE MOING Vincent – Maladies infectieuses, maladies tropicales

Université de Montpellier
FACULTÉ de MÉDECINE
Montpellier-Nîmes

ANNEE UNIVERSITAIRE 2018 - 2019

PERSONNEL ENSEIGNANT

LUMBROSO Serge-Biochimie et Biologie moléculaire
MARIANO-GOULART Denis-Biophysique et médecine nucléaire
MATECKI Stéfan -Physiologie
MEUNIER Laurent-Dermato-vénéréologie
MOREL Jacques - Rhumatologie
MORIN Denis-Pédiatrie
NAVARRO Francis-Chirurgie générale
PETIT Pierre-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PERNEY Pascal-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
PRUDHOMME Michel - Anatomie
PUJOL Jean Louis-Pneumologie ; addictologie
PUJOL Pascal-Biologie cellulaire
PURPER-OUAKIL Diane-Pédopsychiatrie ; addictologie
QUERE Isabelle-Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
SOTTO Albert-Maladies infectieuses ; maladies tropicales
TOUITOU Isabelle-Génétique
TRAN Tu-Anh-Pédiatrie
VERNHET Hélène-Radiologie et imagerie médicale

PU-PH de 2ème classe

ASSENAT Éric-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BERTHET Jean-Philippe-Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BOURDIN Arnaud-Pneumologie ; addictologie
CANAUD Ludovic-Chirurgie vasculaire ; Médecine Vasculaire
CAPDEVIELLE Delphine-Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
CAPTIER Guillaume-Anatomie
CAYLA Guillaume-Cardiologie
COLOMBO Pierre-Emmanuel-Cancérologie ; radiothérapie
COSTALAT Vincent-Radiologie et imagerie médicale
COULET Bertrand-Chirurgie orthopédique et traumatologique
CUVILLON Philippe-Anesthésiologie-réanimation
DAIEN Vincent-Ophtalmologie
DORANDEU Anne-Médecine légale -
DUPEYRON Arnaud-Médecine physique et de réadaptation
FAILLIE Jean-Luc – Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique, addictologie
FESLER Pierre-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
GAUJOUX Viala Cécile-Rhumatologie
GENEVIEVE David-Génétique
GODREUIL Sylvain-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
GUILLAUME Sébastien-Urgences et Post urgences psychiatriques -
GUILPAIN Philippe-Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie
GUIU Boris-Radiologie et imagerie médicale
HERLIN Christian – Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brulologie
HOUEDE Nadine-Cancérologie ; radiothérapie
JACOT William-Cancérologie ; Radiothérapie
JUNG Boris-Réanimation ; médecine d'urgence
KALFA Nicolas-Chirurgie infantile
KOUYOUMDJIAN Pascal-Chirurgie orthopédique et traumatologique

Université de Montpellier
FACULTÉ de MÉDECINE
Montpellier-Nîmes

ANNEE UNIVERSITAIRE 2018 - 2019

PERSONNEL ENSEIGNANT

LACHAUD Laurence-Parasitologie et mycologie
LALLEMANT Benjamin-Oto-rhino-laryngologie
LE QUINTREC Moglie - Néphrologie
LETOUZEY Vincent-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
LONJON Nicolas - Neurologie
LOPEZ CASTROMAN Jorge-Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
LUKAS Cédric-Rhumatologie
MAURY Philippe-Chirurgie orthopédique et traumatologique
MILLET Ingrid-Radiologie et imagerie médicale
MORANNE Olvier-Néphrologie
NAGOT Nicolas-Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
NOCCA David-Chirurgie digestive
PANARO Fabrizio-Chirurgie générale
PARIS Françoise-Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PASQUIE Jean-Luc-Cardiologie
PEREZ MARTIN Antonia-Physiologie
POUDEROUX Philippe-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
RIGAU Valérie-Anatomie et cytologie pathologiques
RIVIER François-Pédiatrie
ROGER Pascal-Anatomie et cytologie pathologiques
ROSSI Jean François-Hématologie ; transfusion
ROUBILLE François-Cardiologie
SEBBANE Mustapha-Anesthésiologie-réanimation
SIRVENT Nicolas-Pédiatrie
SOLASSOL Jérôme-Biologie cellulaire
STOEBNER Pierre – Dermato-vénéréologie
SULTAN Ariane-Nutrition
THOUVENOT Éric-Neurologie
THURET Rodolphe-Urologie
VENAIL Frédéric-Oto-rhino-laryngologie
VILLAIN Max-Ophtalmologie
VINCENT Denis -Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
VINCENT Thierry-Immunologie
WOJTUSCISZYN Anne-Endocrinologie-diabétologie-nutrition

Professeurs des universites

1re classe :

COLINGE Jacques - Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes

2ème classe :

LAOUDJ CHENIVESSE Dalila - Biochimie et biologie moléculaire
VISIER Laurent - Sociologie, démographie

Université de Montpellier
FACULTÉ de MÉDECINE
Montpellier-Nîmes

ANNEE UNIVERSITAIRE 2018 - 2019

PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs des universites - médecine générale

1re classe :

LAMBERT Philippe

2ème classe :

AMOUYAL Michel

Professeurs associes - médecine générale

CLARY Bernard
DAVID Michel

Professeur associe – médecine

BESSIS Didier - Dermato-vénéréologie
MEUNIER Isabelle – Ophtalmologie
MULLER Laurent – Anesthésiologie-réanimation
PERRIGAULT Pierre-François - Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
ROUBERTIE Agathe – Pédiatrie

Maîtres de conférences des universités - praticiens hospitaliers

MCU-PH Hors classe

BOULLE Nathalie – Biologie cellulaire
CACHEUX-RATABOUL Valère-Génétique
CARRIERE Christian-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
CHARACHON Sylvie-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
FABBRO-PERAY Pascale-Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HILLAIRE-BUYS Dominique-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
GIANSILY-BLAIZOT Muriel – Hématologie, transfusion
PELLESTOR Franck-Cytologie et histologie
PUJOL Joseph-Anatomie
RICHARD Bruno-Thérapeutique ; addictologie
RISPAIL Philippe-Parasitologie et mycologie
SEGONDY Michel-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

MCU-PH de 1re classe

BADIOU Stéphanie-Biochimie et biologie moléculaire
BOUDOUSQ Vincent-Biophysique et médecine nucléaire
BOURGIER Céline-Cancérologie ; Radiothérapie
BRET Caroline -Hématologie biologique
COSSEE Mireille-Génétique Moléculaire

Université de Montpellier
FACULTÉ de MÉDECINE
Montpellier-Nîmes

ANNEE UNIVERSITAIRE 2018 - 2019

PERSONNEL ENSEIGNANT

GABELLE DELOUSTAL Audrey-Neurologie
GIRARDET-BESSIS Anne-Biochimie et biologie moléculaire
LAVIGNE Géraldine-Hématologie ; transfusion
LESAGE François-Xavier – Médecine et santé au travail
MATHIEU Olivier-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas-Neuroradiologie
MOUZAT Kévin-Biochimie et biologie moléculaire
PANABIERES Catherine-Biologie cellulaire
PHILIBERT Pascal-Biologie et médecine du développement et de la reproduction
RAVEL Christophe - Parasitologie et mycologie
SCHUSTER-BECK Iris-Physiologie
STERKERS Yvon-Parasitologie et mycologie
TUAILLON Edouard-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
YACHOUH Jacques-Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

MCU-PH de 2éme classe

BERTRAND Martin-Anatomie
DE JONG Audrey – Anesthésie-réanimation
DU THANH Aurélie-Dermato-vénéréologie
GALANAUD Jean Philippe-Médecine Vasculaire
GOUZI Farès-Physiologie
HERRERO Astrid – Chirurgie générale
JEZIORSKI Éric-Pédiatrie
KUSTER Nils-Biochimie et biologie moléculaire
MAKINSON Alain-Maladies infectieuses, Maladies tropicales
MURA Thibault-Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
OLIE Emilie-Psychiatrie d'adultes ; addictologie
PANTEL Alix – Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
PERS Yves-Marie – Thérapeutique, addictologie
SABLEWSKI Vanessa – Anatomie et cytologie pathologiques
THEVENIN-RENE Céline-Immunologie

Maitres de conferences des universites - médecine générale

Maîtres de conférence de 1ère classe

COSTA David

Maîtres de conférence de 2ème classe

FOLCO-LOGNOS Béatrice
OUDE-ENGBERINK Agnès

Université de Montpellier
FACULTÉ de MÉDECINE
Montpellier-Nîmes

ANNEE UNIVERSITAIRE 2018 - 2019

PERSONNEL ENSEIGNANT

Maitres de conferences associes - médecine générale

GARCIA Marc
MILLION Elodie
PAVAGEAU Sylvain
REBOUL Marie-Catherine
SERAYET Philippe

Maitres de conferences des universites

Maîtres de Conférences hors classe

BADIA Eric - Sciences biologiques fondamentales et cliniques

Maîtres de Conférences de classe normale

BECAMEL Carine - Neurosciences
BERNEX Florence - Physiologie
CHAUMONT-DUBEL Séverine - Sciences du médicament et des autres produits de santé
CHAZAL Nathalie - Biologie cellulaire
DELABY Constance - Biochimie et biologie moléculaire
GUGLIELMI Laurence - Sciences biologiques fondamentales et cliniques
HENRY Laurent - Sciences biologiques fondamentales et cliniques
LADRET Véronique - Mathématiques appliquées et applications des mathématiques
LAINE Sébastien - Sciences du Médicament et autres produits de santé
LE GALLIC Lionel - Sciences du médicament et autres produits de santé
LOZZA Catherine - Sciences physico-chimiques et technologies pharmaceutiques
MAIMOUN Laurent - Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé
MOREAUX Jérôme - Science biologiques, fondamentales et cliniques
MORITZ-GASSER Sylvie - Neurosciences
MOUTOT Gilles - Philosophie
PASSERIEUX Emilie - Physiologie
RAMIREZ Jean-Marie - Histologie
TAULAN Magali - Biologie Cellulaire

Praticiens hospitaliers universitaires

CLAIRE DAIEN-Rhumatologie
BASTIDE Sophie-Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GATINOIS Vincent-Histologie, embryologie et cytogénétique
PINETON DE CHAMBRUN Guillaume-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
SOUCHE François-Régis – Chirurgie générale
TORRE Antoine-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

REMERCIEMENTS

Aux membres de mon jury

A Monsieur le Professeur Eric Renard,

Vous me faites l'honneur et le plaisir de présider ce jury et je vous en remercie. Veuillez trouver ici ma sincère reconnaissance pour vos enseignements, votre aide avisée et bienveillante pendant mon internat.

A Monsieur le Professeur Bernard Hedon,

Je vous remercie d'avoir accepté de siéger à ce jury de thèse, et pour apporter vos critiques éclairées à ce travail.

A Monsieur le Professeur Pierre Boulot ,

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. C'est un plaisir de pouvoir partager ce travail avec toi. Reçois mon profond respect pour ta pratique de la médecine. Merci également pour ton enseignement de gynécologie-obstétrique pendant mon externat.

A Madame le Docteur Anne Marie Guedj,

Un grand merci pour toute ton aide pendant ce travail. Tu m'as guidé avec ta passion, ta rigueur et ta bienveillance qui te caractérisent si bien.
Merci infiniment pour ton enseignement pendant ces deux semestres d'internat, et merci de la confiance que tu me témoignes.

A Madame le Docteur Valéria Cosma,

Je te remercie beaucoup de m'avoir fait l'honneur d'être ma directrice de thèse. Tu m'as transmis ta passion pour le suivi endocrinologique de la grossesse.
Merci pour ta gentillesse, ta disponibilité et pour m'avoir appris tant de choses pendant ces deux semestres d'internat.

A tous les professionnels que j'ai rencontré pendant ma formation

A Monsieur Christophe Demattei, merci pour votre aide si précieuse concernant les statistiques de ma thèse.

Aux Docteurs Sophie Schuldiner, Aline Artières et Vanessa Ssi-Yan-Kai merci de m'avoir accompagné pour mon premier semestre d'internat au Grau du Roi. Vous m'avez donné des bases solides en diabétologie, nutrition et gestion du pied diabétique qui me serviront toute ma carrière.

A toute l'équipe de MME à Nîmes, j'ai eu beaucoup de plaisir à travailler avec vous tous. Docteur Véronique Taillard, pour ton exemple d'altruisme, rigueur et efficacité. Docteur Olivier Gilly pour tout ce que tu m'as appris , toujours dans la détente et la bonne humeur. Docteur Nathalie Jourdan pour m'avoir montré ta capacité de recul sur les choses et ta relation avec les patients.
Aux Docteurs Ingrid Julier, Rosine Guintrand et Léonore Zagdoun merci pour votre disponibilité et vos enseignements.
Et aux chefs de clinique Laura et Flavia, merci pour votre aide et votre bonne humeur !

A l'équipe de Médecine Nucléaire de l'ICM : Merci aux Docteurs Marie-Claude Eberle-Pouzeratte, Sophie Guillemard, Emmanuel Deshayes, Christine Espitalier-Rivière, Mélanie Sainmont et au Professeur Pierre-Olivier Kotzki pour vos enseignements notamment sur la thyroide, toujours dans la bonne humeur.

A l'équipe de l'institut Saint Pierre à Palavas : vous m'avez transmis votre passion pour la diabétologie pédiatrique, j'ai depuis intégré l'AJD et je compte bien garder une activité de pédiatrie dans ma pratique future. Merci aux Docteurs Fabienne Dalla Vale, Valérie Ventura, Franciane Baucher et Cécile Raverdy de m'avoir accueillie à bras ouverts et transmis votre belle spécialité dans la bonne humeur.

A l'équipe d'Endocrinologie de Montpellier : Merci au Professeur Anne Wojtusciszyn et aux Docteurs Isabelle Raingeard, Emmanuelle Gall et Charlotte Abettan pour vos enseignements.

A l'équipe de Médecine Interne Lapeyronie.
Un sincère merci à Monsieur le Professeur Jean Ribstein pour votre enseignement tant scientifique qu'humain.
Au Professeur Pierre Fesler et aux Docteurs Camille Roubille, Laurence Sempere et Guilhem Du Cailar merci pour tous vos enseignements et ces bonnes parties de rigolade en staff.
A Laëtitia Zerkowski, notre super chef de clinique, surtout ne change pas car tu es par-fai-te ! Je suis ravie et honnorée de t'avoir comme directrice de mémoire pour continuer un peu la route avec toi.

A tous les infirmiers, aides soignants, manipulateurs radio, diététiciennes et assistantes sociales que j'ai connu pendant mon parcours : chaque nouveau semestre a été riche en découvertes, merci de votre acceuil.
A toutes les secrétaires médicales des services où je suis passée, merci pour votre bonne humeur et votre aide dans les tâches administratives parfois obscures pour moi !

A mes chers co-internes

Bertille, Dorothée, Elodie V, Marie et Pierre, quel semestre de folie passé en votre compagnie à Nîmes !

Elodie S, pour ton franc parler et ton humour.

Fanny et Anais, pour nos pauses cafés en regardant la mer au soleil ! Dure, la vie.

Anne Claire, Belinda, Camille, Caroline, Fanchon, Fanny, Marine, Thibault et Sophie pour notre semestre Vert – Jaune.

Anne Julie, Aurélie, Célia, Leyla et Sarah (sans oublier Amine !), que de fou rires et de confessions au cours des déjeuners avec vous ! Vous et Laëti avez illuminé mon semestre au MILAP, j'espère ne jamais perdre contact avec vous.

Elise, Hajer, Lucie, Marion et Olivia : pour avoir rendu ce semestre très agréable.

Et pour mes autres co-internes d'endocrino avec qui je n'ai pas eu la chance d'être en stage : Manon, Orianne et Sarah, vous êtes super les filles, ne changez pas !
Alexia, Alexandra, Carole-Anne, Cécile, Coralie, Elena, Jean-Baptiste, Justine, Lucile, Thierry, et Valentine, merci.

A ma famille

A mes parents : Vous êtes mes modèles, je vous admire autant sur le point personnel que professionnel. Merci d'être toujours là pour moi et de m'encourager dans mes choix.
J'ai toujours voulu suivre votre voie dans la médecine, mais en me démarquant un peu quand même. Finalement j'ai trouvé ma voie entre vos deux belles spécialités : la diabétologie pédiatrique et le diabète gestationnel !

A mes sœurs : merci d'avoir toujours été là pour moi.
Cécile, merci pour ton partage d'expérience sur la vie et pour ta grande hospitalité. Toi, Matthieu et Norah formez un famille de rêve.
Lucie, merci pour ta douceur, ton écoute et pour m'avoir appris la couture ! Je te souhaite une belle vie remplie de bonheur avec mon cher beau frère Mottet.

A Ellen : Merci pour tous les bons moments passés ensemble. Les sorties, les voyages, les spectacles… tu as toujours été très généreuse avec moi.
Tu es également un modèle pour moi : Femme indépendante, brillante et sûre de toi. Merci pour tout ce que tu m'apportes.

A Mamie et Grand Mère : A mes nonagénaires préférées, j'ai beaucoup de chance de vous avoir dans ma vie.
Merci Grand mère pour ta sagesse, ton altruisme et ton humilité.
Merci Mamie pour ta chaleur, ton indépendance (reprendre des études d'infirmière à 40 ans, quel courage !) et ton soutien.

A Kevin : Un profond merci pour ces 7 ans et demi de bonheur à tes côtés. Nous avons évolué ensemble et tu m'a rendue meilleure. Merci pour ton soutien, ta sagesse et tout l'amour que tu me témoignes par milles petites attentions au quotidien. J'ai hâte de devenir Mme McGuinness le 1er Juin 2019.
Je t'aime de tout mon cœur.

GLOSSAIRE

ADA : American Diabetes Association

CEEDMM : Collège des enseignants d'Endocrinologie, Diabète et Maladie Métabolique

CNOGF : Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français

DG : Diabète Gestationnel

DS : Déviation Standard

DT2 : Diabète de Type 2

EVA : Echelle Visuelle Analogique

HAPO: Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes

HbA1c: Hémoglobine Glyquée

HGPO : HyperGlycémie Provoquée par voie Orale

HTAG : Hyper Tension Artérielle Gravidique

IADPSG : Association Internationale des Groupes d'étude du Diabète et de la Grossesse

IFG : Impaired Fasting Glucose (hyperglycémie modérée à jeun)

IMC : Indice de Masse Corporelle

IOTF : International Obesity Task Force

ITG : Intolérance au Glucose

MAP : Menace d'Accouchement Prématuré

MFIU : Mort fœtale Intra Utérine

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : Odds Ratio

PMSI : Programme de médicalisation des systèmes d'information

PN : Poids de Naissance

SA : Semaine d'Aménorrhée

SFD : Société Francophone du Diabète

SNIIRAM : Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie

SPP : Semaines Post-Partum

SOMMAIRE

1. PHYSIOLOGIE DE LA REGULATION GLYCEMIQUE…….……20

1. 1 LE METABOLISME GLUCIDIQUE……20

1.2 PHYSIOLOGIE DE LA GLYCEMIE MATERNELLE AU COURS DE LA GROSSESSE……22

2. **ANOMALIES DU METABOLISME GLUCIDIQUE**……23

2.1 DIABETE..…….....23

2.2 INTOLERANCE AU GLUCOSE..……..23

2.3 HYPERGLYCEMIE MODEREE A JEUN..……23

3. **LE DIABETE GESTATIONNEL**……..24

3.1 DEFINITION……...24

3.2 PHYSIOPATHOLOGIE ……25

3.3 EVOLUTION DES CRITERES DIAGNOSTIQUES ……27

3.3.1 Avant l'étude HAPO ……..27

3.3.2 L'étude HAPO ……...28

3.3.3 IADPSG et Recommandations actuelles ……...31

3.4 EPIDEMIOLOGIE ……35

3.4.1 Données de prévalence variables ……...35

3.4.2 Prévalence en France ……35

3.4.3 Prévalence dans le monde……...36

3.5 FACTEURS DE RISQUE ……..38

3.5.1 Facteurs de risques reconnus par le CNGOF ……38

3.5.2 Autres facteurs de risque potentiels……38

3.5.2.a *Facteurs hormonaux*…….……...…….38

3.5.2.b *Origines ethniques*……39

3.5.2.c *Epigénétique et perturbateurs endocriniens*……...…...39

3.5.2.d *Genre du fœtus*……..40

3.5.2.e *Microbiote*……..…….....40

3.6 COMPLICATIONS GENERALES DU DIABETE GESTATIONNEL …….……...…42
3.6.1 Complications à court terme…….…...…..42
3.6.1.a Maternelles…….…….....42
3.6.1.b Fœtales……43
3.6.2 Complications à long terme…….……..45
3.6.2.a Maternelles…….……..…45
3.6.2.b Fœtales……...46

4. **CONTEXTE DE L'ETUDE**…….…..49
4.1 DIABETES MECONNUS PRE-EXISTANT A LA GROSSESSE …….....49
4.1.1 Proportion de diabètes préexistants méconnus parmi les DG…….....…49
4.1.2 Complications materno-fœtales à court terme d'un diabète pré-existant……...……..50
4.1.3 Complications materno-fœtales à long terme d'un diabète pré-existant……..…51
4.2 LES DIABETES GESTATIONNELS PRECOCES …….……..……..52
4.2.1 Définition, épidémiologie et facteurs de risque…….…….……52
4.2.2 Evolution naturelle et pronostic des diabètes gestationnels précoces ……54
4.2.3 Faut il traiter le diabète gestationnel précoce ?.....55
4.3 PROBLEMATIQUE DU SEUIL DE GLYCEMIE A JEUN AVANT 24 SA POUR LE DIAGNOSTIC DU DIABETE GESTATIONNEL PRECOCE…….....57
4.4 ETAT DES LIEUX SUR LE METABOLISME GLUCIDIQUE EN POST PARTUM IMMEDIAT APRES UN DIABETE GESTATIONNEL PRECOCE…….....…59
4.4.1 Recommandation du dépistage des anomalies du métabolisme glucidique chez la mère en post partum suite à un diabète gestationnel (précoce et tardif) …….……59
4.4.2 Etat des lieux en France …….……59
4.4.3 Etat des lieux dans le monde…….….…….60

5. **OBJECTIFS DE L'ETUDE**…….....61

6. **MATERIELS ET METHODES**…….....62
6.1 DESCRIPTION DE L'ETUDE…….....62
6.2 POPULATION DE L'ETUDE…….....62
6.2.1 Critères d'inclusion...…….....62
6.2.2 Critères de non inclusion/ exclusion…….……..62

6.2.3 Nombre de personnes à inclure……...…….……63
6.2.4 Lieu de recrutement……...…….....63
6.3 PROTOCOLE.....…….……..……64
6.3.1 Inclusion...……..…….....64
6.3.1.a *Visite d'inclusion*…..…..…..……...……*.64*
6.3.1.b *Constitution des groupes*…..…...……..……*65*
6.3.2Intervention…….……..…….….65
6.3.2.a *Pendant la grossesse*…..…....……*65*
6.3.2.b *En post partum* ……..……..……66
6.3.3 Visite de fin d'étude…….……..……66
6.3.4 Analyse statistique…….…….....68

7. RESULTATS…….……..69
7.1 POPULATION ETUDIEE …….....69
7.2 RESULTAT DE L'OBJECTIF PRINCIPAL…….……....75
7.3 RESULTATS DES OBJECTIFS SECONDAIRES…….……...76
7.3.1 Anomalies glucidiques en post partum immédiat……..76
7.3.2 Complications maternelles et foetales……...…….76
7.3.3 Facteurs de risque de diabète gestationel..…….…….77
7.3.4 Seuil de glycémie à jeun prédictif d'une anomalie glucidique en post partum…..79

8. DISCUSSION …….……80
8.1 REPARTITION DES GROUPES…….……..80
8.2 DISCUSSION DES RESULTATS PRINCIPAUX…….……80
8.3 FORCES DE L'ETUDE…….……....83
8.4 LIMITES DE L'ETUDE…….……83
8.5 APPLICATIONS……84

9. BIBLIOGRAPHIE…….....87

1. PHYSIOLOGIE DE LA REGULATION GLYCEMIQUE

1. 1 LE METABOLISME GLUCIDIQUE

Le glucose est l'une des principales sources en énergie du corps humain et la seule utilisable par notre cerveau.

De manière physiologique, la glycémie (concentration sanguine en glucose), est étroitement régulée : elle est maintenue entre 0,70 et 1,00g/l en période de jeûne ou pré-prandiale, et ne dépasse pas 1,65 g/l en période post prandiale (1).

Le taux de glycémie est la résultante directe de la régulation entre l'afflux de glucose dans le sang et l'utilisation de glucose par le corps humain.

Le Glucose présent dans le sang provient soit d'un apport alimentaire exogène, soit d'une origine endogène hépatique ou rénale.

Les glucides alimentaires (monosaccharides, disaccharides et polysaccharides) subissent des hydrolyses successives au cours de la digestion pour aboutir à la formation de monosaccharides : Glucose, Fructose et Galactose. Seuls ceux ci peuvent être absorbés par les entérocytes.

Le foie peut fournir du glucose par deux procédés (2): la glycogénolyse (dégradation du glycogène hépatique en glucose) et la néoglucogenèse (formation de glucose à partir de lactate, acides aminés et de glycérol issu de la lipolyse).

Le rein peut lui aussi fournir jusqu'à 10% du glucose plasmatique en cas de jeûne prolongé, par néoglucogenèse.

Le glucose est utilisé comme source d'énergie par toutes les cellules du corps humain. Dû à sa nature hydrophile, le glucose présent dans le sang ne peut pas traverser les membranes cellulaires lipidiques. Il existe donc deux types de transporteurs trans-membranaires de glucose (3) pour permettre le passage du glucose du sang vers les cellules :

- Les protéines membranaires GLUT 1, 2, 3, 4 et accessoirement 5 qui sont codées par différents gènes et qui permettent de faciliter la diffusion du glucose à l'inverse du gradient de glycémie.
- Les transporteurs de glucose liés au sodium SGLT1 et 2 qu'on retrouve au niveau de l'intestin et des reins. Ils utilisent le gradient électrochimique du sodium pour transporter le glucose contre le gradient de sa concentration.

Il existe une régulation hormonale de la glycémie, principalement du fait de l'insuline (hormone hypoglycémiante produite par les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas) et du glucagon (hormone hyperglycémiante sécrétée par les cellules α des îlots de Langherans du pancréas).
Il existe également d'autres hormones hyperglycémiantes (cathécolamines, hormone de Croissance, cortisol et hormones thyroïdiennes) et hypoglycémiantes (incrétines).

Il existe par ailleurs plusieurs mécanismes non hormonaux intervenant dans la régulation glycémique, notamment via la lipolyse (un taux élevé d'acides gras libres stimule la néoglucogenèse hépatique et rénale et inhibe la captation musculaire de glucose) et la vitesse de vidange gastrique (elle s'accélère en cas d'hypoglycémie et ralenti en cas d'hyperglycémie) .

1.2 PHYSIOLOGIE DE LA GLYCEMIE MATERNELLE AU COURS DE LA GROSSESSE

Comme le démontrent James L Mills et al. en 1998 (4), la glycémie à jeun baisse de manière physiologique chez les femmes enceintes non diabétiques à partir de la 6e semaine jusqu'à la 10e semaine d'aménorrhée : la médiane de variation glycémique est entre – 3,6mg/dL et -2,4 mg/dL.
La glycémie à jeun reste ensuite relativement stable jusqu'à l'accouchement, avec une médiane entre 81 et 79,5 mg/dL.
On pourrait penser que cette baisse initiale de la glycémie à jeun maternelle s'explique par une utilisation accrue de glucose par le fœtus, mais il n'en est rien. En réalité le fœtus n'est pas responsable d'une utilisation accrue de glucose entre la 6e et la 10e semaine d'aménorrhée. Cela s'explique par une augmentation de 60% du pic précoce d'insulino-sécrétion maternelle afin de favoriser la lipogenèse pour constituer des réserves maternelles d'énergie pour le fœtus et la lactation. L'insulino-sensibilité est stable voire augmentée pendant le 1er trimestre.

Par contre, à partir du deuxième trimestre de grossesse, il existe une augmentation progressive de l'insulino-résistance maternelle résultant de l'augmentation de la masse adipeuse et de l'activité hormonale du placenta. En effet, les concentrations croissantes d'Estrogène, de Progestérone et de Cortisol diminuent l'action de l'insuline.

L'activité de l'insuline diminue et en conséquence le stockage cellulaire de glucose s'amoindrit. Le glucose pourra donc passer en plus grande quantité dans le sang à travers la barrière foeto-placentaire pour apporter au foetus les nutriments nécessaires à son développement.

Parallèlement, la prolactine et l'hormone lactogène placentaire stimulent les cellules Béta du pancréas pour aboutir à leur hyperplasie. De ce fait, l'insulinosécrétion augmente pour assurer une normo-glycémie maternelle (insulinémie en général multipliée par deux entre le premier et le dernier trimestre de la grossesse).

2. ANOMALIES DU METABOLISME GLUCIDIQUE :

2.1 DIABETE

Le diabète est un groupe de maladies métaboliques caractérisées par une hyperglycémie chronique résultant d'une anomalie de régulation de la glycémie par l'insuline.

En France, les critères diagnostiques de diabète sont fondés sur les critères OMS (5) :

- Glycémie à jeun $\geq$ 1,26 g/l (7mmol/l) constatée à deux reprises,
- et/ ou une glycémie 2 heures après charge orale de 75g de glucose $\geq$ 2 g/l (11,1mmol/l).

On distingue généralement deux types principaux de diabète :

- Le diabète de type 1, survenant chez l'enfant ou l'adulte jeune. Il est caractérisé par la destruction des cellules β pancréatiques par une réaction auto-immune spécifique d'organe à médiation cellulaire résultant en une insulinopénie totale.

- Le diabète de type 2, survenant chez le sujet plus âgé, souvent en surpoids et présentant en général des antécédents familiaux de DT2. Il résulte d'une augmentation de l'insulinorésistance avec hyperinsulinisme, et d'une insulinopénie progressivement croissante pouvant conduire au maximum à l'insulinodépendance.

2.2 INTOLERANCE AU GLUCOSE

L'OMS (5) définit l'intolérance au glucose (ITG) par une glycémie ≥ 1,40 g/l (7,8 mmol/l) et < 2 g/l (11,1mmol/l) 2h après une épreuve d'HGPO 75g de glucose.

2.3 HYPERGLYCEMIE MODEREE A JEUN

L'OMS (5) définit hyperglycémie modérée à jeun (Impaired Fasting Glucose IFG) comme une glycémie à jeun ≥ 1,10 g/l (6,1 mmol/l) et < 1,26 g/l (7 mmol/l).

3. **LE DIABETE GESTATIONNEL**

3.1 DEFINITION

La définition actuelle du diabète gestationnel est la définition proposée par l'OMS en 2013 (6): Hyperglycémie survenue ou reconnue pour la première fois pendant la grossesse, dont le seuil est inférieur à celui du diagnostic de diabète pré-existant méconnu pendant la grossesse. Cette définition ne tient pas compte du traitement nécessaire ni du devenir en post-partum.

Selon les recommandations internationales de IADPSG (7) le diabète gestationnel se définit par la présence d'au moins un des critères suivant:

- Avant 24 SA: GAJ comprise entre 0,92 et 1,25 g/l (5,1 et 6,9 mmol/l)
- Après 24 SA : HGPO 75g de glucose entre 24 et 28 SA avec au moins une valeur anormale : GAJ entre 0,92 et 1,25 g/l ,Glycémie 1h après HGPO 75g ≥ 1,80 g/l (10 mmol/l) et/ou Glycémie 2h après HGPO 75g entre 1,53 et 1,99 g/l (8,5 et 11 mmol/l)

Il n'existe pas de symptôme spécifique du diabète gestationnel, ce qui justifie un dépistage.

3.2 PHYSIOPATHOLOGIE

Il a été démontré, en utilisant un clamp euglycémique hyperinsulinémique, que les femmes présentant un diabète gestationnel ont une insulino-résistance encore majorée par rapport à l'état d'insulino-résistance inhérent à la grossesse à partir du deuxième trimestre. (8)

Cette technique consiste à perfuser de l'insuline de manière constante pendant 2 heures à raison de 40U/m2, et de mesurer la quantité de glucose nécessaire à perfuser IV pour maintenir une glycémie normale (90mg/dL), patiente à jeûn.

On voit sur la FIGURE 4 que la quantité de glucose nécessaire chez les femmes atteintes de DG est moindre que chez les femmes ayant un métabolisme glucidique normal à taux d'insuline équivalent: cela démontre la diminution de la sensibilité à l'insuline –ou l'augmentation de l'insulino-résistance- inhérente au DG.

Notons que le diabète gestationnel se caractérise par une insulino-résistance augmentée de manière indépendante à l'IMC de base des patientes : qu'elles soient de poids normal (FIGURE 1a) ou obèses (FIGURE 1b).

L'insulino-résistance inhérente au DG semble être la conséquence d'un état métabolique pro inflammatoire.

La principale conséquence de l'insulinorésistance est la dysfonction de la cellule Béta pancréatique. En effet, lorsque l'insulinorésistance augmente de manière importante , la cellule Béta est dépassée et ne peut plus fournir assez d'insuline pour réguler la glycémie correctement : c'est le mécanisme du diabète gestationnel.

On estime que la fonction de la cellule Béta, c'est à dire l'insulino-sécrétion, est réduite de 41% chez les femmes atteintes de DG pendant leur grossesse.

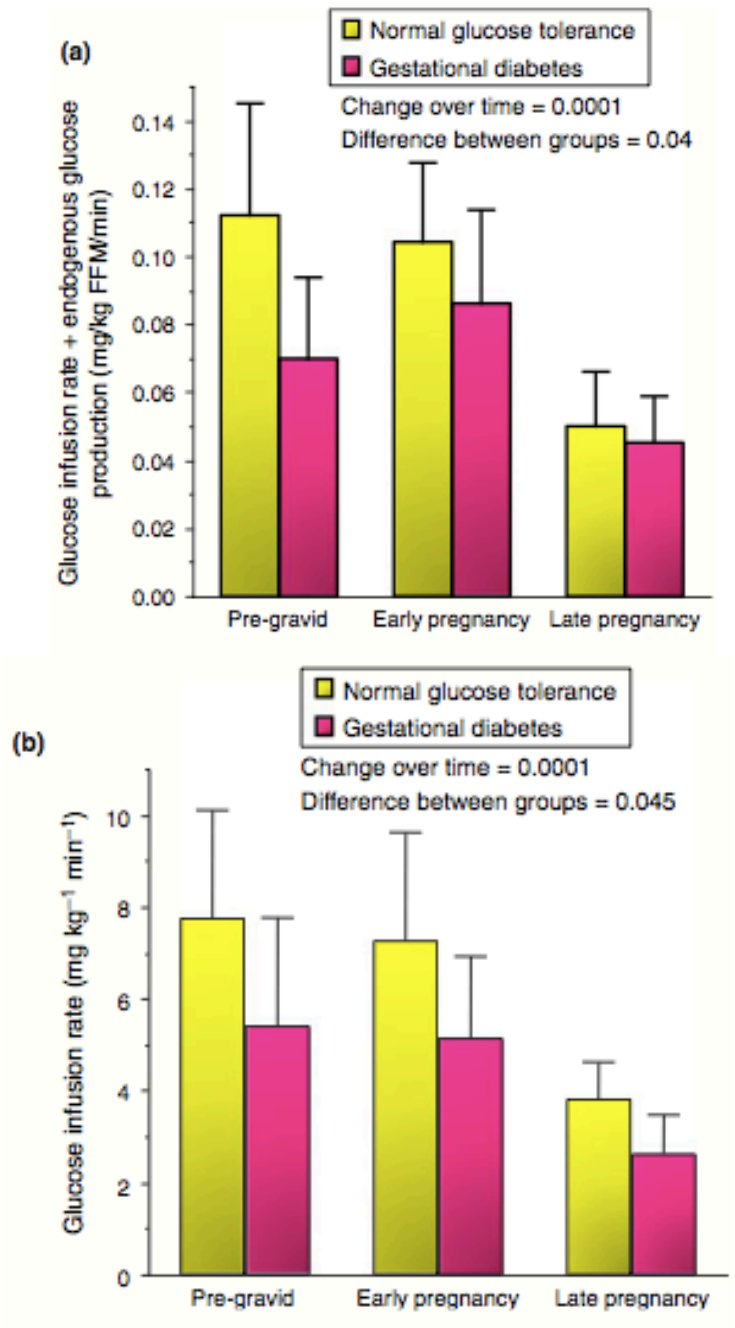


FIGURE 1: Sensibilité à l'insuline chez des femmes minces (a) et des femmes obèses (b).
D'après Catalano PM. Trying to understand gestational diabetes. Diabet Med. 2014 Mar;31(3):273-81.

3.3 EVOLUTION DES CRITERES DIAGNOSTIQUES

3.3.1 Avant l'étude HAPO

La méthode diagnostique de diabète gestationnel avait été déterminée par la Quatrième Conférence-Atelier Internationale sur le Diabète Gestationnel en 1997 (9). Le dépistage devait être réalisé entre 24 et 28 semaines d'aménorrhées chez les femmes à risque :

- Soit par un test en deux étapes : Un test de charge orale de 50g de glucose (à n'importe quel moment de la journée, à jeûn ou non) suivi, s'il était positif (glycémie à 1h de l'ingestion ≥140 mg/dl soit 7.8 mmol/l) d'un test d'hyperglycémie provoquée orale (HGPO) à 100g de glucose.

- Soit par un test en une étape : HGPO à 100g de glucose.

Le test d'hyperglycémie provoquée orale à 100g de glucose déterminé par O'Sullivan JB et Mahan C en 1964 (10) consiste à doser la glycémie veineuse à jeûn, administrer à la patiente une solution orale de 100g de glucose puis doser la glycémie veineuse à 1h puis 2h et 3h.

Les valeurs seuils ont été revues par Carpenter et Coustan en 1982 (11) pour s'adapter aux nouvelles techniques de mesure de la glycémie dans le plasma (dosage plus précis que dans le sang total) par la glucose oxydase. La présence d'au moins deux valeurs signe la présence d'un diabète gestationnel :

- GAJ ≥ 0,95 g/l (5,3 mmol/l)

- 1h après HGPO 100g ≥ 1,80 g/l (10mmol/l)

- 2h après HGPO 100g ≥ 1,55 g/l (8,6 mmol/l)

- 3h après HGPO 100g ≥ 1,40 g/l (7,8 mmol/l)

Ces seuils sont définis par rapport au risque de développer un diabète patent après la grossesse.

3.3.2 L'étude HAPO

L'étude « Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes » (HAPO) (12) a révolutionné la prise en charge du diabète gestationnel à sa parution en 2008.
Elle ne concernait non plus le risque de diabète dans le post partum mais recherchait un sur-risque de complications gestationnelles lié à l'existence d'un diabète gestationnel.
Elle a été menée en aveugle dans 9 pays entre 2000 et 2006 et a analysé 25 505 femmes enceintes adultes ayant réalisées un test d'Hyperglycémie Provoquée Orale à 75g de glucose entre 24 et 32 semaines d'aménorrhée (SA).

L'HGPO 75g consiste en la mesure de la glycémie à jeun, puis une glycémie 1h et à 2h après l'ingestion standardisée d'une solution orale contenant 75g de glucose.

Les résultats ont été classés selon 7 groupes pour chaque valeur du test:

	Glycémie à jeûn	**Glycémie à 1h**	**Glycémie à 2h**
Groupe 1	< 75 mg/dL	≤105 mg/dL	≤ 90 mg/dL
Groupe 2	75-79 mg/dL	106- 132 mg/dL	91-108 mg/dL
Groupe 3	80-84 mg/dL	133-155 mg/dL	109- 125 mg/dL
Groupe 4	85-89 mg/dL	156-171 mg/dL	126-139 mg/dL
Groupe 5	90-94 mg/dL	172-193 mg/dL	140-157 mg/dL
Groupe 6	95-99 mg/dL	194- 211 mg/dL	158- 177 mg/dL
Groupe 7	≥ 100 mg/dL	≥ 212 mg/dL	≥ 178 mg/dL

Les critères de jugements principaux étaient : l'incidence d'un poids de naissance supérieur au 90e percentile, du recours à la césarienne, de l'hypoglycémie néonatale clinique et d'une concentration supérieure au 90e percentile en Peptide C dans le sang du cordon.

Les résultats ont montrés une augmentation significative du poids de naissance > 90e Percentile, des césariennes et de la concentration du peptide C dans le sang du cordon de manière importante et croissante proportionnellement à l'élévation des glycémies dans chaque groupe (cf FIGURE 2).

Pour les césariennes, leur incidence allait d'environ 10% dans le groupe 1 (quelque soit le temps de glycémie) à 27% dans le groupe 7.

Pour les poids de naissance > 90e percentile, leur incidence variait d'environ 5% dans le groupe 1 (quelque soit le temps de glycémie) à 20% dans le groupe 7 (et jusqu'à 26% dans le sous groupe 7 glycémie à jeun).

Pour la concentration en peptide C dans le sang du cordon > 90e percentile, l'incidence variait de 4 % dans le groupe 1 (quelque soit le temps de glycémie) à 20% dans le groupe 7 (et jusqu'à 32% dans le sous groupe 7 glycémie à jeun).

Parcontre, il n'y a pas eu de relation significative entre hyperglycémie maternelle et hypoglycémie néonatale clinique.

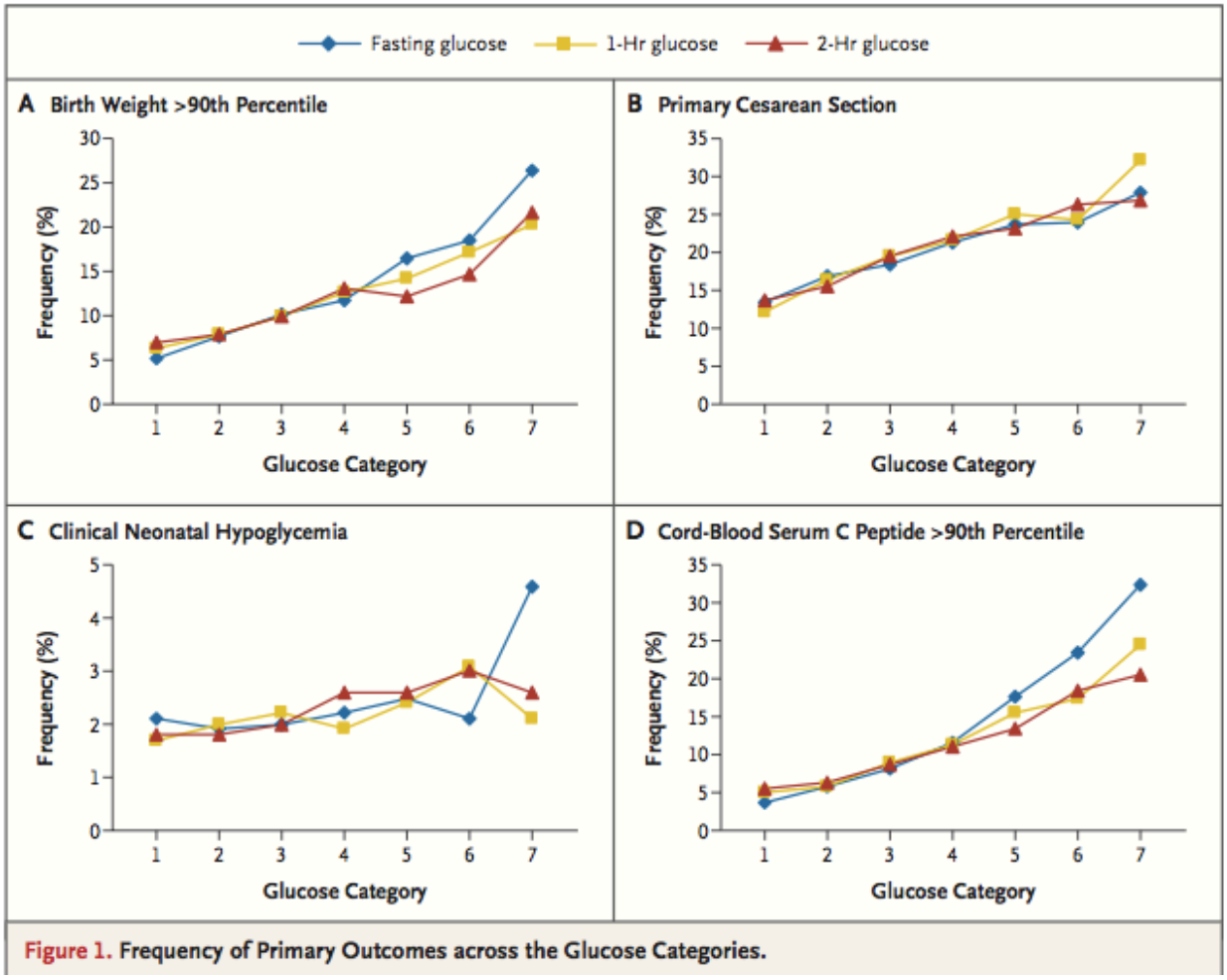


FIGURE 2 : Résultats des critères de jugement primaires en fonctions des catégories de glycémies.

D'après HAPO Study Cooperative Research Group, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med. 2008 May 8;358(19):1991-2002.

L'étude HAPO a donc marqué un tournant dans la prise en charge du diabète gestationnel.

Elle a mis en évidence des effets délétères de taux de glycémie maternelle inférieurs aux seuils diagnostiques de diabète gestationnel définis précédemment, ainsi qu'une relation linéaire entre élévation de la glycémie et apparition des complications materno-fœtales.

3.3.3 IADPSG et Recommandations actuelles

L'association Internationale des Groupes d'étude du Diabète et de la Grossesse (IADPSG) a réunit 225 médecins de 40 pays différents pour une conférence de consensus en Juin 2008, à la lumière de la publication de l'étude HAPO, pour optimiser la prise en charge du diabète et de la grossesse de manière uniforme à l'international.

Ils publient en 2010 des recommandations internationales sur le dépistage du diabète gestationnel (7) :

L'hyperglycémie maternelle nécessite une prise en charge lorsqu'elle augmente le risque de complications materno-fœtales de 175% et plus par rapport au taux de complications associées à une glycémie moyenne.

Les valeurs de glycémie associées à un odds ratio de 1,75 dans l'étude HAPO sont prises comme les valeurs diagnostiques du diabète gestationnel.
Le diagnostic de DG repose sur un test en une seule étape: HGPO 75g de glucose **entre 24 et 28 semaines d'aménorrhée.**

La présence d'au moins une valeur anormale signe le diagnostic de diabète gestationnel :

	Valeurs diagnostiques de diabète gestationnel
Glycémie à jeûn	≥0,92 g/l (5,1mmol/l)
Glycémie à 1h	≥1,80 g/l (10 mmol/l)
Glycémie à 2h	≥1,53 g/l (8,5 mmol/l)

L'IADPSG alerte par rapport aux risques spécifiques du diabète patent méconnu pendant la grossesse.

Ils recommandent donc le dépistage du diabète patent méconnu **dès la première visite pré-natale** : glycémie à jeun ≥ 1,26 g/l ou HbA1c ≥ 6,5% ou Glycémie à n'importe quel moment de la journée ≥ 2 g/l confirmée par la GAJ ≥ 1,26 g/l ou l'HbA1c ≥ 6,5%.

En permettant le diagnostic de diabète patent méconnu, le dosage de la GAJ à la première visite prénatale permet également le diagnostic d'hyperglycémie de degré moindre.

L'IADPSG a donc convenu, même en l'absence d'étude évaluant le bénéfice maternel ou fœtal à court ou long terme de la prise en charge, qu'une GAJ ≥ 0,92 g/l au 1er trimestre avant 24SA serait reconnue comme diabète gestationnel (par extrapolation du seuil de GAJ de l'HGPO entre 24 et 28 SA).

Ces critères diagnostiques seront ensuite repris et instaurés en France par la Société française des Gynécologues Obstétriciens Français NGOF (13) en 2010 pour un diagnostic ciblé aux femmes à « haut risque » de diabète gestationnel.

Est définit le « haut risque » comme la présence d'au moins un critère parmi :

- âge maternel ≥ 35 ans
- IMC antérieur à la grossesse ≥ 25 Kg/m2
- Antécédent de diabète chez au moins un apparenté au premier degré
- Antécédent personnel de diabète gestationnel ou d'enfant macrosome.

Le dépistage du diabète gestationnel est préconisé en deux temps :

- Glycémie à jeûn au premier trimestre de grossesse : une valeur ≥ 0,92 g/l fait le diagnostic de diabète gestationnel ;
- Si la glycémie à jeûn au premier trimestre est normale, une HGPO 75g de glucose entre 24 et 28 semaines d'aménorrhée est réalisée (critères diagnostiques définis par l' IADPSG).

Cependant, bien que ces critères diagnostiques de l'IADPSG aient été repris par l'OMS depuis 2013, les valeurs seuils restent discutées.

Il persiste des disparités de diagnostic du diabète gestationnel dans le monde; et au sein même de certains pays puisque les différentes sociétés savantes émettent leurs propres référentiels (14), comme le montre le TABLEAU 1.

Le manque de consensus international sur le diagnostic de diabète gestationnel est un problème majeur dans sa prise en charge et la recherche médicale à ce sujet (15).

Test	**Nombre de valeurs necessaires**	**GAJ (g/L)**	**Glycémie à 1h (g/L)**	**Glycémie à 2h (g/L)**	**Glycémie à 3h (g/L)**
ACOG 2013 / C&C HGPO100g 2étapes	≥ 2	0,95	1,80	1,55	1,40
ACOG 2013/NDDG HGPO 100g 2étapes	≥ 2	1,05	1,90	1,65	1,45
ADA 2017 HGPO 75g 1 étape	≥ 2	0,95	1,80	1,55	NC
ADA 2017 HGPO 100g 2étapes	≥ 2	0,95	1,80	1,55	1,40
CDA 2013 HGPO 75g 2 étapes	≥ 2	0,95	1,91	1,60	NC
FIGO 2013 HGPO 75g 1 étape	≥1	0,92	1,80	1,53	NC

IADPSG 2015 **HGPO 75g 1 étape**	≥1	0,92	1,80	1,53	NC
NICE/RCOG 2015 **HGPO 75g 1 étape**	≥1	1,01	NC	1,40	NC
OMS 1999 **HGPO 75g 1 étape**	≥1	1,26	NC	2,00	NC
OMS 2013 **HGPO 75g 1 étape**	≥1	0,92	1,80	1,53	NC

ACOG : American College of Obstetricians and Gynecologists
ADA : American Diabetes Association
CDA : Canadian Diabetes Association
C&C : Carpenter et Coustan
IADPSG : International Association of Diabetes Pregnancy Study Group
NICE : National Institute for Health and Care Excellence
RCOG : Royal College of Obstetricians and Gynecologists
NDDG : National Diabetes Data Group
OMS : Organisation Mondiale de la santé

TABLEAU 1 : Critères diagnostiques du DG de différentes sociétés savantes.

D'après Saccone G, Caissutti C, Khalifeh A, et al.
One step versus two step approach for gestational diabetes screening: systematic review andmeta-analysis of the randomized trials. J Matern Fetal Neonatal Med. 2017 Dec 3:1-9.

3.4 EPIDEMIOLOGIE

3.4.1 Données de prévalence variables:

L'absence de consensus international sur les critères diagnostiques du diabète gestationnel entraine irrémédiablement une variabilité de sa prévalence.
En effet, en fonction des centres et des critères, la pathologie recherchée ne sera pas exactement la même.
D'autre part, le dépistage du diabète gestationnel ne s'adresse pas à la même population en fonction des centres. La prévalence du DG tendra à être plus élevée dans les populations où le dépistage est ciblé sur les facteurs de risque comparé à celles où le dépistage est universel.
Ces divergences rendent difficiles les comparaisons internationales ou inter-régionales.

3.4.2 Prévalence en France

La prévalence nationale du diabète gestationnel en France en 2012 était de 7,4% selon des critères diagnostiques basés à postériori sur la thérapeutique mais pas sur les critères IADPSG (16). Il s'agissait d'une étude exhaustive des 796 346 naissances en France en 2012, utilisant les données nationales du SNIIRAM et du PMSI.
La prévalence du diabète gestationnel semble avoir augmenté après l'instauration des nouvelles recommandations de dépistage: le registre sentinelle métropolitain Audipog montrait une prévalence de seulement 4,5% en 2005 (17).

Des augmentations d'incidence plus spectaculaires sont observées dans certaines régions après applications des recommandations IADPSG de 2010.
Au CHU de Nîmes, la prévalence de DG est passée de 6% en 2009 à 19,6% en 2013 (18).
Dans la région du Nord de la France, la prévalence est passée de 6,3 % en 1992 à 14% en 2011 (19).

Cette augmentation de prévalence du diabète gestationnel d'un facteur 2 à 3 après l'application des critères IADPSG est confirmée par d'autres études à travers le monde. Il y a bien évidemment l'effet d'un dépistage plus rigoureux mais aussi une augmentation globale des facteurs de risque de diabète chez les femmes enceintes (dont les deux plus important sont l'obésité et l'âge élevé pendant la grossesse).

Cependant, la prévalence française nationale est plus basse que dans d'autres pays ainsi que dans l'étude internationale HAPO (prévalence de 17,8% (20)). Cela pourrait être expliqué par une exposition moindre aux facteurs de risque, mais aussi par un dépistage en France uniquement sur facteurs de risque et non sur l'ensemble des femmes enceintes.

3.4.3 Prévalence dans le monde

Au plan international, en appliquant à postériori les critères IADPSG sur l'HGPO 75g réalisé entre 24 et 32 SA chez 23 957 femmes issues de la cohorte HAPO, la prévalence globale du diabète gestationnel était de 17,8% (20).

En Europe, une méta-analyse (21) montre que la prévalence du DG est de 14,1% selon les critères IADPSG.

Aux Etats Unis, la prévalence estimée de diabète gestationnel selon l'IADPSG est de 15,5% à 25,5% en fonction des villes et des états (20).

En Inde, la prévalence de DG est de 14,6% avec les critères IADPSG(22).

Enfin, **aux Emirats Arables Unis**, la prévalence du diabète gestationnel est la plus importante au monde avec 45,3% des grossesses selon les critères diagnostiques IADPSG en 2012 (23).

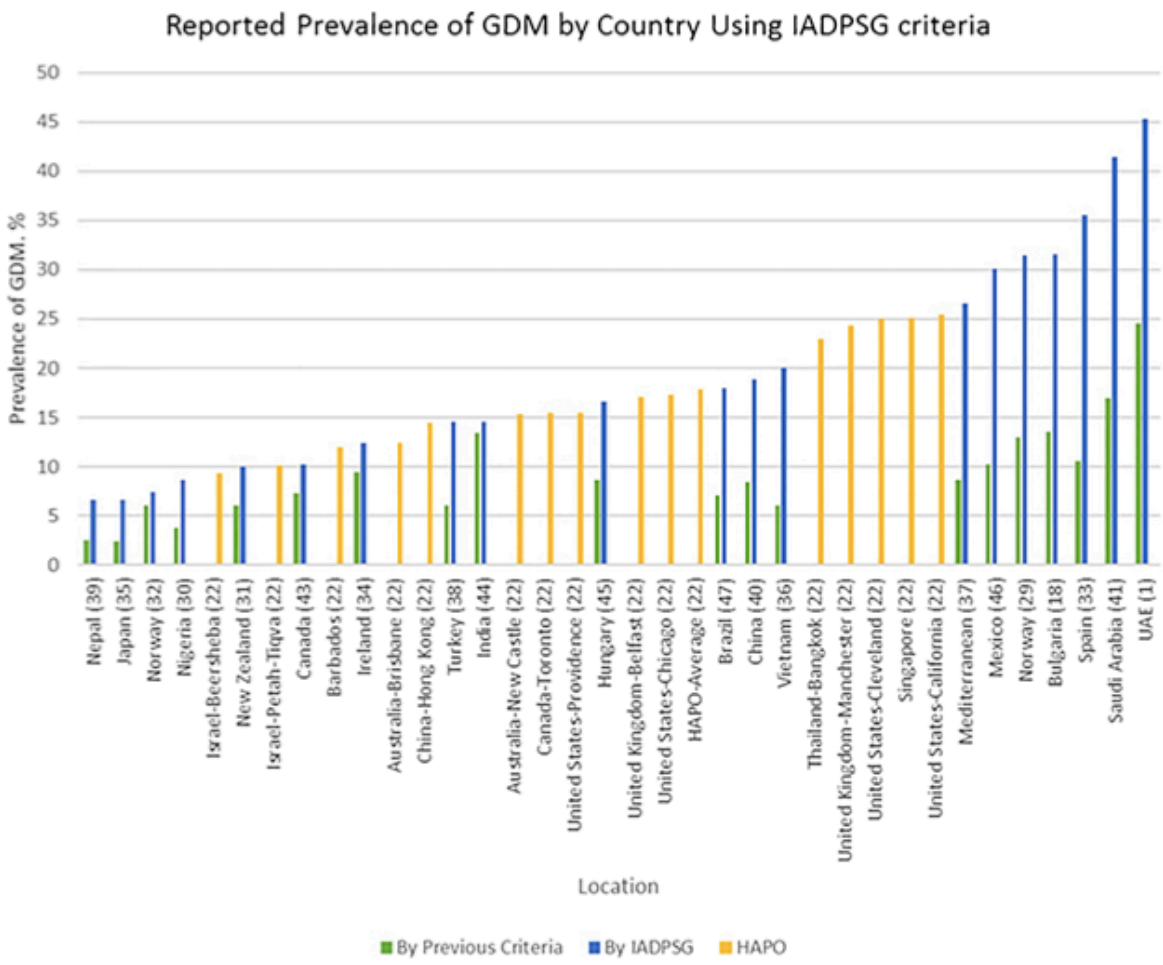


FIGURE 3 : Prévalence du diabète gestationnel par pays selon les critères IADPSG.

D'après Brown FM, Wyckoff J.
Application of One-Step IADPSG Versus Two
Step Diagnostic Criteria for Gestational Diabetes in
the Real World: Impact on Health Services, Clinical Care, and Outcomes. Curr Diab Rep. 2017 Aug 10;17(10):85.

3.5 FACTEURS DE RISQUE

3.5.1 Facteurs de risques reconnus par le CNGOF

Actuellement en France, les facteurs de risque reconnus comme devant faire rechercher un diabète gestationnel sont au nombre de quatre :

- Age maternel ≥ 35 ans
- IMC antérieur à la grossesse ≥ 25 Kg/m2
- Antécédent de diabète chez au moins un apparenté au premier degré
- Antécédent personnel de diabète gestationnel ou d'enfant macrosome.

3.5.2 Autres facteurs de risques potentiels

3.5.2.a Facteurs hormonaux:

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est un facteur de risque reconnu de diabète gestationnel. Une méta-analyse en 2015 (24) montrait un sur-rique de diabète gestationel d'environ 3 fois celui des femmes sans SOPK : OR= 3.58 (IC95% : 3.05–4.20).
En effet, le syndrome métabolique inhérent au SOPK entraine un état d'insulino-résistance accrue favorable à l'apparition du DG.

La carence en vitamine D semblerait entrainer un sur-risque de DG. En effet , il semblerait que la Vitamine D soit nécessaire à la production pancréatique d'insuline.
Une première méta-analyse de 2015 (25) montre un risque accru de 39% de DG en présence d'une carence en vitamine D : OR= 1.39, (IC95% = 1.20-1.60) et un taux moyen de vitamine D de -4.79 nmol/L chez les patientes présentant un DG versus patientes contrôles (95% CI = -6.43, -3.15).
Ces chiffres sont confirmés par une autre méta-analyse de 2016 (26) qui montre un risque accru de 45% de DG en présence d'une carence en vitamine D :
RR= 1.45 (IC95%= 1.15–1.83; P<0.001).

Ces résultats sont tout de même à prendre avec précaution car il y a une grande hétérogénéité dans les études concernant les méthodes de dosage et les seuils de carence, et la prise en compte des autres facteurs de risque de diabète n'a pas été réalisée dans toutes les études.

3.5.2.b Origines ethniques :

D'une manière générale, il est reconnu que l'origine non caucasienne est à risque accru de développer un DG.

C'est notamment aux Emirats Arabes Unis que la prévalence est l'une des plus forte au monde (23).

3.5.2.c Epigénétique et perturbateurs endocriniens :

Les perturbateurs endocriniens sont des agents mimétiques des hormones endogènes qui interfèrent avec leur synthèse, sécrétion, activité et élimination et qui engendrent de ce fait des effets sur la santé.

Le perturbateur endocrinien le plus étudié est le bisphénol A, un phénol oestrogéno-mimétique, et son association avec le diabète de type 2 est reconnue. En effet, une méta-analyse de 2016 (27) montre un risque relatif de 1,45 (IC95% : 1,13-1,97) de diabète de type 2 en cas d'exposition au bisphénol A. Cependant, l'association entre bisphénol A et diabète gestationnel n'a pas été démontrée.

Par ailleurs, l'exposition à l'arsenic (corps métalloïde utilisé dans les photocopieuses et imprimantes, cartouches de chasse…) pendant la grossesse a été montrée comme étant associée à un sur-risque de diabète gestationnel. En effet, une récente étude Canadienne (28) montre un OR de 3,7 (IC95% : 1,4 - 9,6) concernant la prévalence de diabète gestationnel en cas d'exposition à des fortes concentrations sanguines d'arsenic (entre 1,3 et 34,5 µg/L).

3.5.2.d Genre du fœtus

Il semblerait que le sexe masculin du fœtus soit associé à un sur-risque de diabète gestationnel, notamment par le biais d'une diminution de la fonction béta pancréatique et de l'augmentation de l'insulino-résistance chez la mère.

Une méta- analyse de 2015 montrait un sur-risque de 4% (IC 95% 1.02- 1.06) de diabète gestationnel en cas de fœtus mâle par rapport à un fœtus féminin. (29)

3.5.2.e Microbiote

Le microbiote est l'ensemble des micro-organismes (bactéries, levures, champignons, protistes, virus) vivant dans un environnement spécifique (appelé microbiome) chez un hôte.
Deux études se sont intéressées au lien entre microbiote placentaire et diabète gestationnel (30) (31).

Le microbiome placentaire se compose essentiellement de quatre phyla bactériens : Proteobacteries (majoritaire), Bacteroides, Actinobacteries et Firmicutes.

Chez les femmes atteintes de diabète gestationnel, il a été observé que la proportion des Protéobactéries augmente alors que celles des Bactéroïdes, Actinobactéries et Firmicutes diminuent (FIGURE 4).

Il est interessant de voir que les Actinobactéries ont une action anti inflammatoire notamment par l'augmentation du pool de polynucléaires éosinophiles et l'expression de la cytokine IL-10. Leur diminution entraine donc un état pro inflammatoire induisant une insulino-résistance propice au diabète gestationnel.

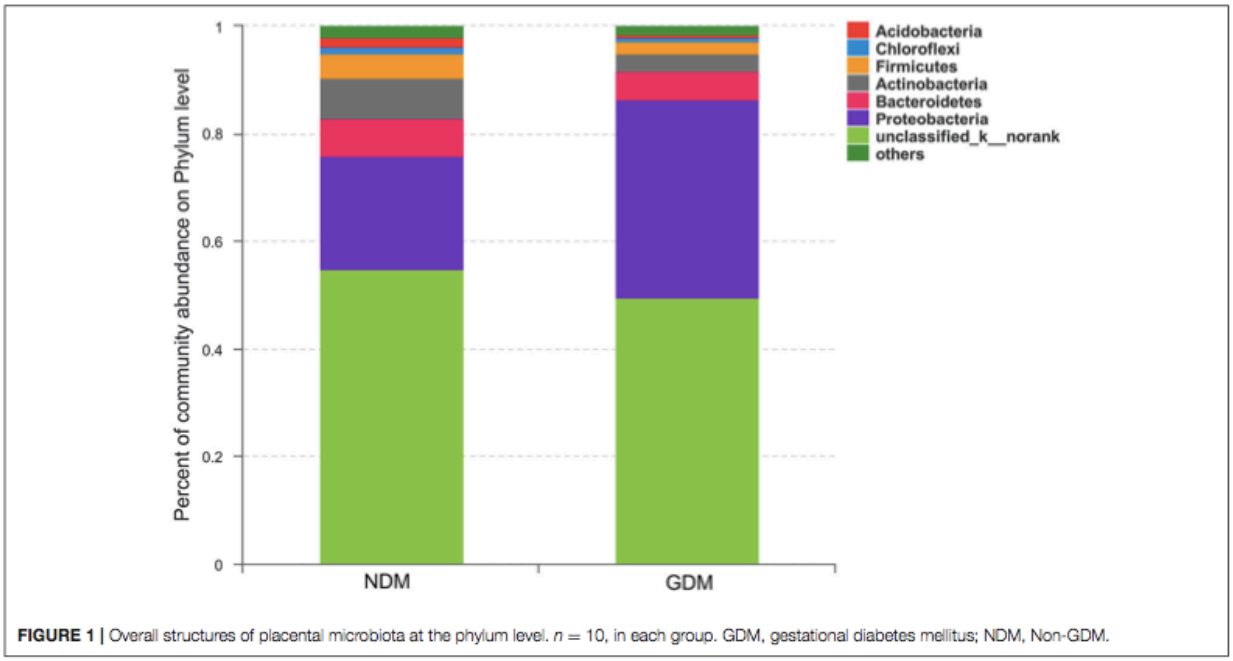


FIGURE 4 : Composition du microbiote placentaire en pourcentage des femmes présentant un DG (GDM) ou ne présentant pas un DG (NDM).

D'après Zheng J, Xiao X, Zhang Q, et al.
The Placental Microbiota Is Altered among Subjects with Gestational Diabetes Mellitus: A Pilot Study. Front Physiol. 2017 Sep 6;8:675.

Une étude Finlandaise a étudié le microbiote intestinal des femmes atteintes de diabète gestationnel (32).

Elle a montrée que la présence de la famille de bactérie Ruminococcaceae était 1 % plus fréquente dans les selles des patientes atteintes de DG que les patientes contrôles : RR =1.12 (IC 95% : 1.02–1.2).

Les proportions fécales de Ruminococcaceae au dessus de 26,8% étaient prédictives de DG avec une sensibilité de 60% et une spécificité de 88%.

3.6 COMPLICATIONS GENERALES DU DIABETE GESTATIONNEL

En 2012, une large étude française sur la totalité des naissances a évalué les complications materno-fœtales du diabète gestationnel (16).

3.6.1 Complications à court terme :

3.6.1.a *Maternelles*

Le taux de **césariennes** chez les femmes atteintes de DG était de 27,8% ; taux largement augmenté par rapport aux femmes sans DG: OR = 1,4 (IC95% : 1,4-1,4). En effet, le CNGOF 2010 (13) recommande de proposer une césarienne en cas de DG lorsque le poids fœtal estimé est supérieur à une valeur seuil de 4250 ou 4500 grammes devant le risque accru de dystocie des épaules et de paralysie du plexus brachial lors de l'accouchement.

Le taux de **pré-éclampsie et d'eclampsie** chez les femmes atteintes de DG était aussi augmenté à 2,5%, soit un OR=1,7 (IC95% = 1,6-1,7).
Rappelons que la pré-éclampsie est une forme grave d'HTA gravidique associant:
- Une HTA sévère ≥ 160/110 mm Hg
- Un ou plusieurs signes fonctionnels : céphalées violentes, phosphènes, acouphènes, réflexes ostéo-tendineux vifs, douleurs épigastriques en barre
- Un syndrome néphrotique rapidement évolutif : œdèmes massifs, prise de poids brutale (plusieurs kilos en quelques jours), oligurie et protéinurie ≥ 3 g/24h.

L'éclampsie est une crise convulsive généralisée tonico-clonique compliquant la pré-éclampsie.
La physiopathologie entre diabète gestationnel et pré-éclampsie semble méconnue.
Notons que le surpoids et l'obésité sont des facteurs de risques indépendant de pré-éclampsie.

Enfin, les **accouchements prématurés** avant 37 SA sont eux aussi plus fréquents chez les femmes atteintes de DG avec une prévalence de 8% soit un OR=1,3 (IC95%=1,3-1, 4).

Ceci s'explique probablement par l'augmentation des complications obstétricales mais aussi par un déclenchement des accouchements plus fréquent avant terme.

3.6.1.b *Fœtales*

La complication fœtale la plus fréquente du diabète gestationnel est la **macrosomie** avec un taux de 15,7% soit un OR= 1,8 (IC95%= 1,7-1, 8).
La macrosomie se définit comme des mensurations supérieures au 97e percentile (en particulier le diamètre abdominal transverse et la circonférence abdominale) pendant la grossesse et/ou par un poids de naissance à terme supérieur à 4Kg.
Elle s'explique par un hyper-insulinisme fœtal en réaction à l'hyperglycémie maternelle. L'insuline a un rôle anabolisant et son excès entraine un excès de poids chez le fœtus.

La dystocie des épaules est une complication grave de la macrosomie, elle est donc augmentée par relation de cause à effet en cas de DG : taux de 0,7% soit OR= 1,3 (IC95%= 1,1-1,5).
La dystocie des épaules correspond à l'absence d'engagement des épaules après expulsion de la tête, à cause d'une augmentation du diamètre biacromial du fœtus.
Elle peut se compliquer de fracture claviculaire et de lésion du plexus brachial foetal.

La détresse respiratoire fœtale est elle aussi augmentée en cas de DG : taux de 3,4% soit OR= 1,1 (IC95%= 1.0 – 1.3).
Elle semblerait être liée à l'augmentation de la prématurité, mais aussi au fait qu'un diabète maternel déséquilibré entraine un retard d'apparition du phosphatidylglycerol , composant majoritaire du surfactant pulmonaire, dans le liquide amniotique après 34 SA.

Plus grave , **l'asphyxie néonatale** est elle aussi augmentée chez les bébés de mères présentant un DG : taux de 1% soit OR= 1,2 (IC95%= 1,1-1, 3).
L'asphyxie fœtale correspond à une altération sévère des échanges gazeux utéro-placentaires conduisant à une hypoxie sévère et à une acidose métabolique.

Elle peut être causée par une dystocie des épaules sévère, un hématome rétro-placentaire, une rupture utérine, un saignement fœtal…
Son principal risque est l'encéphalopathie, pouvant entrainer le décès dans les cas les plus graves.

Les enfants de mères présentant un DG ont un risque accru de **malformations cardiaques** : taux de 0,8% soit OR= 1,3 (IC95%= 1,1-1,4).
On ne peut pas attribuer ceci à une hyperglycémie maternelle pendant l'organogénèse (entre 5e et 8e SA) puisque le DG se développe en général au cours de la 2e moitié de la grossesse.
On sait notamment qu'un IMC maternel élevé est un facteur de risque indépendant de malformation cardiaque congénitale, ce qui peut constituer un facteur confondant dans cette étude qui n'évaluait pas l'IMC maternel.

Si on ne prend en compte que les grossesses de terme > 37 SA, **l'augmentation de la mortalité périnatale** pour les enfants de mères présentant un DG est significative: taux= 0,21% soit OR= 1,3 (IC95%= 1,1-1,6).
Ces résultats vont dans le même sens qu'une étude américaine menée sur 193,028 grossesses avec diabète gestationnel (33) qui montre que la mortalité périnatale augmente avec l'âge gestationnel. Ainsi, le risque de mort fœtale lié à la poursuite de la grossesse avant 39SA est plus faible que celui d'un déclenchement. Par contre, à partir de 39SA le risque de mort fœtale liée à la poursuite de la grossesse dépasse celui lié au déclenchement : RR = 1.8, IC 95%= 1.2 – 2.6.
Ceci suggère un bénéfice du déclenchement des grossesses après 39SA chez les femmes présentant un DG, d'autant plus que le risque de détresse respiratoire est faible passé 39 SA.

Enfin, il est communément admis que les enfants issus de grossesses avec DG présentent plus **d'hypoglycémie néonatales** en conséquence de l'hyper-insulinisme fœtal qui devient disproprotionné face à une normoglycémie fœtale après l'accouchement.

Le risque d'hypoglycémie survient dès la naissance et se poursuit pendant au moins 4 jours, durée nécessaire à l'adaptation du métabolisme glucidique fœtal.
Le risque d'hypoglycémie est proportionnel au taux d'hyperinsulinisme fœtal, lui même augmenté si le DG est mal équilibré (notamment au 3e trimestre de grossesse et pendant le travail) et de manière proportionnelle à l'importance de la macrosomie fœtale.
L'étude HAPO (12) ne montre cependant pas d'association significative entre DG et hypoglycémie néonatale. Ceci résulte probablement du fait de l'hétérogénéité des définitions de l'hypoglycémie néonatales dans les différents centres.

3.6.2 Complications à long terme

3.6.2.a *Maternelles*

La survenue à long terme d'un **diabète** chez la mère est largement augmentée, comme le montre une méta-analyse de 2018 internationale étudiant 2 626 905 femmes enceintes (34) :
L'analyse multivariée montre un sur risque de 180% de présenter un diabète à long terme suite à un diabète gestationnel : OR=17.92, (IC95%:16.96–18.94). Le risque de développer un diabète est maximum après 3 à 6 ans de l'accouchement. Les OR ajustés d'apparition de diabète patent à long terme était de 5,37 (IC95%= 3,51-9,34) dans les 3 premières années post partum ; 16,55 (IC95%= 16,08-17,04) entre 3 et 6 ans ; 8,20 (IC95%= 4,53 – 14,86) entre 6 et 10 ans.

Par ailleurs, la survenue d'un **syndrome métabolique** à long terme chez la mère est elle aussi augmentée suite à un DG (35). Dans cette méta-analyse, le syndrome métabolique était définit par l'existence concomitante d'une obésité androïde, d'une hypertriglycéridémie, d'un HDL Cholestérol bas, d'une hypertension artérielle et d'une glycémie anormale.

Les femmes ayant présenté un DG avaient un risque significativement accru de développer un syndrome métabolique à long terme : OR= 3,96 (IC95%= 2,99 – 5,26), avec cependant une grande hétérogénéité selon les études.
L'association restait significative chez les femmes d'origine caucasienne : OR= 4,54 (IC95%= 3,78- 5,46) mais ne l'était plus chez les femmes asiatiques : OR= 1,28 (IC95%= 0,64-2,56).

Une récente étude observationnelle Canadienne sur 10 ans (36) a montré que le diabète gestationnel était associé à une augmentation significative du **risque cardio vasculaire** à distance :
L'Odds Ratio pour les évènements cardio-vasculaires (définis comme hospitalisation pour infarctus du myocarde, syndrome coronaire aigu, pontage coronarien, angioplastie coronarienne, AVC, AIT et endarteriectomie carotidienne) était de 1.30 (IC 95%= 1.07–1.59) p=0.008 .
Par contre le diabète gestationnel seul, quand il n'était pas associé à un diabète de type 2 ultérieur, n'était pas associé à un sur-risque de rétinopathie, néphro-dialyse ni plaie du pied diabétique.

3.6.2.b *Fœtales*

Le diabète gestationnel maternel est lié à un risque accru de **surpoids et d'obésité** chez les enfants.

Une étude prospectives Finlandaise sur 12 ans (37) montre que le rebond d'adiposité survenait significativement plus tôt chez les enfants nés de mères ayant présenté un DG (4,8 ans) par rapport aux femmes sans DG (5,5 ans) p< 0,001.

La prévalence totale du surpoids et de l'obésité selon les courbes IOTF était augmentée : 23,2% versus 14,2% à 5 ans, 30,4 % versus 18,5% à 7 ans et 32% versus 18,4% à 12 ans.

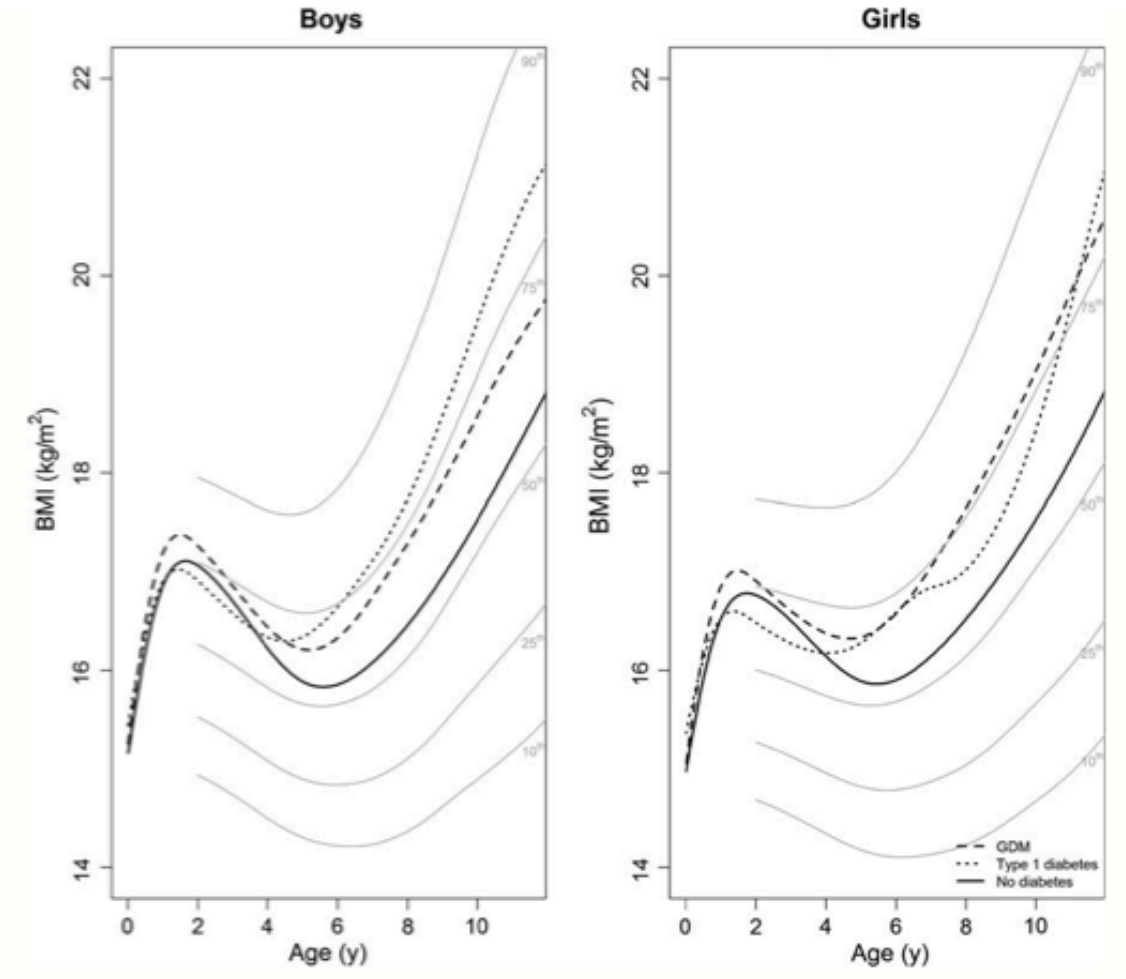


FIGURE 5 : Courbe d'IMC pour les garçons et filles nés de mères présentant un DG, un Diabète de type 1 ou sans anomalie du métabolisme glucidique.

D'après Hakanen T, Saha MT, Salo MK, et al. Mothers with gestational diabetes are more likely to give birth to children who experie nce earlyweight problems. Acta Paediatr. 2016 Oct;105(10):1166-72.

Ces résultats vont dans le même sens qu'une méta-analyse de 2018 (38) bien qu'elle présente un faible niveau de preuve puisque basée uniquement sur des études observationnelles.

Le taux de surpoids et d'obésité infantile était augmenté chez les enfants nés de mères ayant présenté un DG : OR= 1,35 (IC95%= 1,01-1,80 avec p= 0,04).

Concernant le métabolisme glucidique, aucune différence significative de prévalence de diabète de type 2 chez les enfants n'était observée (38). Par contre, chez les enfants de plus de 20 ans nés de mères ayant présenté un DG , un taux augmenté **d'intolérance au glucose** était retrouvé: OR= 6.71 (C95%= 2.55–17.65) ainsi qu'une **augmentation de leur glycémie à jeun** : Différence moyenne = 0.40 mmol/L(IC95%= 0.25–0.55 avec p<0.00001) (38).

Enfin, il semblerait exister selon certaines études une augmentation d'**anomalies du spectre autistique** chez les enfants issus de grossesses avec DG.

C'est ce que montre une étude réalisée aux Etats Unis de 2016 (39) portant sur 40846 naissances : 10,3% des enfants présentant un spectre autistique étaient nés d'une grossesse avec DG contre 6,6% dans le groupe contrôle (p< 0,0007). L'analyse multivariée montrait un OR de 1.56 (IC 95%= 1.14, 2.11).
Des données rassurantes (40) (41) montrent cependant que le diabète gestationnel ne semble pas associé au développement neuropsychologique de l'enfant, que ce soit concernant le développement cognitif et moteur, les troubles comportementaux et le Trouble de Déficit de l'Attention et Hyperactivité (TDAH).

4. **CONTEXTE DE L'ETUDE**

4.1 DIABETES MECONNUS PRE-EXISTANT A LA GROSSESSE

4.1.1 Proportion de diabètes préexistants méconnus parmi les diabètes gestationnels :

Actuellement en France, il reste difficile de distinguer diabète de type 2 préexistant et diabète gestationnel si la GAJ est < 1,26g/l au premier trimestre. Seule une HGPO entre 4 et 12 semaines post partum pourra affirmer le diagnostic de diabète préexistant à la grossesse (par une GAJ ≥ 1,26g/l ou une glycémie à 120min ≥ 2g/l). Un diabète de type 1 pré-existant, par contre, sera très rarement méconnu car sa symptomatologie est franche et amène rapidement au diagnostic.

En 2010, une revue exhaustive de la littérature décrit une prévalence de DT2 méconnus parmi les DG estimée entre 8 et 15% (42). Ces études estiment la proportion de diabète méconnus à postériori, par la réalisation d'une HGPO dans le post-partum immédiat (dans les 12 mois après l'accouchement) chez les femmes ayant présenté un DG. La présence d'une anomalie du métabolisme glucidique (IFG,ITG ou DT2) en post partum immédiat atteste d'un DT2 méconnu avant la grossesse.

En 2017, dans son étude utilisant les données du SNIIRAM de l'année 2012, C. Billonnet (16) utilise une définition différente basée sur la thérapeutique. Elle identifie les diabètes pré-existants méconnus aux patientes répondant aux critères de diabète gestationnel et qui ont eu une prescription d'insuline ou d'un anti-diabétique oral au moins une fois dans l'année suivant l'accouchement. Cela lui a permis d'identifier 1376 femmes (dans une analyse restreinte aux accouchements après 28 SA) sur 57 383 femmes ayant été diagnostiquées d'un diabète gestationnel. Elle estime donc la prévalence de diabète méconnu préexistant à la grossesse parmi les DG en 2012 en France à 2,39%.

4.1.2 Complications materno-fœtales à court terme d'un diabète pré-existant

D'une manière générale, les complications du diabète pré-existant à la grossesse sont identiques à celles du DG mais à des taux plus élevés probablement en rapport avec un taux de glycémie plus élevé. Les malformations fœtales sont plus spécifiques du diabète pré-existant en raison d'une hyperglycémie pendant la période d'organogénèse (5-8 SA).

COMPLICATION	Diabète gestationnel	Diabète type 1	Diabète type 2
Césarienne	Taux 27,8% OR= 1,4 (1,4-1,5)	Taux 57,1% OR= 4,3 (3,8-4,8)	Taux 50,6% OR= 3,2 (2,9-3,5)
Eclampsie/ Pré éclampsie	Taux 2,6% OR=1,6 (1,5-1,7)	Taux 9,6% OR=6,6 (5,5-8)	Taux 6,4% OR= 4 (3,3-4,8)
Accouchement avant 37 SA	Taux 8,4% OR=1,2 (1,2-1,3)	Taux 30,4% OR= 5,8 (5,2-6,6)	Taux 19% OR= 3,1 (2,7-3,4)
Mort périnatale	Taux 0,5% OR= 0,7 (0,6-0,8)	Taux 1,2% OR= 1,8 (1-3,1)	Taux 2,4% OR= 3,6 (2,6-5)
Asphyxie néonatale	Taux 1% OR=1,2 (1,1-1,3)	Taux 3,3% OR= 3,9 (2,8-1,3)	Taux 2% OR= 2,4 (1,7-3,3)
Macrosomie	Taux 15,7% OR=1,8 (1,7-1,8)	Taux 43,7% OR= 7,7 (6,8-8,6)	Taux 28,9% OR= 3,8 (3,4-4,2)
Dystocie des épaules	Taux 0,7% OR=1,3 (1,1-1,5)	Taux 2% OR= 3,7 (1,9-6,9)	Taux 1,5% OR= 2,7 (1,6-4,7)
Malformations cardiaques	Taux 0,9% OR= 1,2 (1,1-1,3)	Taux 3,8% OR= 5,3 (3,9-7,2)	Taux 2,8% OR= 3,8 (2,8-5,1)
Malformation du système nerveux	Taux 0,12% OR= 0,8 (0,6-1)	Taux 0,36% OR= 2,3 (0,9-6,2)	Taux 0,42% OR= 2,7 (1,3-5,8)
Détresse respiratoire	Taux 3,6% OR= 1,3 (1,2-1,3)	Taux= 11,4% OR=2,1 (1,7- 2,6)	Taux 7,3% OR= 1,7(1,4– 2,1)

TABLEAU 2 : Risques materno-fœtaux en fonction du statut de diabète maternel. OR comparant à des grossesses de métabolisme glucidique normal. *Selon Billionnet C, Mitanchez D, Weill A, et al. Gestational diabetes and adverse perinatal outcomes from 716,152 births in France in 2012. Diabetologia. 2017 Apr;60(4):636-644.*

4.1.3 Complications materno-fœtales à long terme d'un diabète pré-existant

Chez les enfants :

Le **diabète**, le **surpoids et l'obésité** chez les enfants de mères présentant un diabète de type 2 sont des complications reconnues depuis longtemps.
Chez les indiens Pima d'Amérique (population qui présente un des taux de diabète de type 2 les plus élevés au monde), la prévalence d'obésité à l'âge de 15 à 19 ans est de 58% chez les enfants de mères diabétiques contre 17% chez les enfants de mères non diabétiques (43) et la prévalence de DT2 à l'âge de 20 à 24 ans est de 45% chez les enfants de mères diabétiques contre 1,4% chez les enfants de mères non diabétiques (44).

Chez les mères :

Les complications à long terme du diabète de type 2 touchent toutes les patientes, que celui ci ait été découvert au décours de la grossesse ou non.
Une récente étude Canadienne (36) montre qu'un diabète de type 2 préexistant (définit comme un diagnostic de diabète gestationnel suivi d'un diagnostic de diabète de type 2) entraine à long terme un sur-risque chez la mère de **complications micro et macro-vasculaires** sur 10 ans d'évolution:
risque accru de rétinopathie diabétique : HR= 4,49 (IC95%= 3,90-5,17) ,p<0.0001 ; de néphro-dialyse : HR= 7,52 (IC95%= 5,24- 10,81) ,p<0.0001 ; d'hospitalisation pour plaie infectée des pieds : HR = 4.32 (IC95%=3,42-5,46) ,p<0.0001 et d'évènements cardiovasculaires : HR= 2.82 (IC95%=2,41-3,30) ,p<0.0001 ; les hasards ratio étant calculés avec comme référence les patientes ne présentant ni DG ni Diabète type 2.

4.2 LES DIABETES GESTATIONNELS PRECOCES

4.2.1 Définition, épidémiologie et facteurs de risque

Le diabète gestationnel précoce se définit comme un DG diagnostiqué avant 24 SA. Par opposition, les diabètes gestationnels diagnostiqués après 24 SA sont définis comme « diabètes gestationnels tardifs ».

Avant l'IADPSG, les recommandations internationales (9) préconisaient le dépistage de DG seulement entre 24 et 28 SA par une HGPO.
Le DG précoce, quand il était recherché, était diagnostiqué sur une HGPO avant 24SA avec les mêmes critères diagnostiques qu'entre 24 et 28 SA (différents cut off selon qu'il s'agissait d'une HGPO en une ou deux étapes, cf paragraphe 3.3.1).
La prévalence de ces DG précoces (par rapport à l'ensemble des DG) était de l'ordre de 23 % (50), allant de 15,2% à 96% selon les études (42).

Actuellement , depuis 2010 le diabète gestationnel précoce est défini selon l'IADPSG par un diabète gestationnel diagnostiqué avant 24 SA par une glycémie à jeun ≥ 0,92 g/l (7).
La prévalence des DG précoces selon IADPSG (par rapport à l'ensemble des DG) est variable selon les études : 10,3% au CHU de Bondy (51) (dépistage universel), 48,9% au CHU de Lille (52) (dépistage sur facteurs de risque) et 54,6% au CHU de Nîmes (18) (dépistage sur facteurs de risque).

Le DG précoce s'inscrit dans un terrain dysmétabolique (50) et pourrait être considéré comme un état intermédiaire entre le diabète pré-existant et le DG tardif.
Il se caractérise par une insulino-résistance accrue précoce dès le début de la grossesse, alors que, comme nous l'avons vu plus haut (1.2 Physiologie de la glycémie maternelle au cours de la grossesse) l'insulino-résistance n'augmente qu'à partir du 2e trimestre en physiologie. De plus, les femmes présentant un DG précoce ont un IMC significativement plus haut que les patientes sans DG ou avec DG tardifs.

Les facteurs de risques de DG précoces sont similaires à ceux du diabète de type 2, à savoir : un âge augmenté, un IMC élevé, des antécédents familiaux de diabète, des antécédents personnels de DG, des antécédents personnels d'enfant macrosome, la multiparité et l'antécédent personnel d'hypertension artérielle avant la grossesse (50)

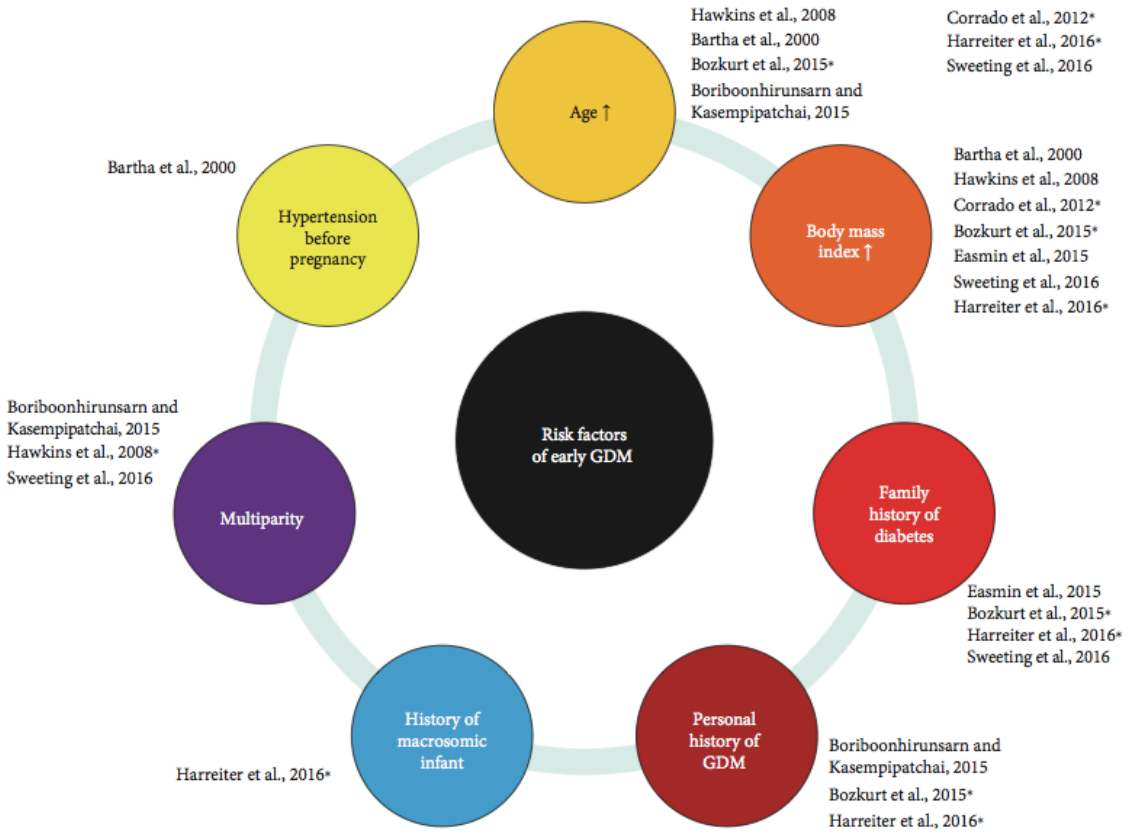


FIGURE 6 : Facteurs de risque de DG précoce.

Selon Cosson E, Carbillon L, Valensi P. High Fasting Plasma Glucose during Early Pregnancy: A Review about Early Gestational Diabetes Mellitus. J Diabetes Res. 2017;2017:8921712.

4.2.2 Evolution naturelle et pronostic des diabètes gestationnels précoces :

Tout d'abord, la présence d'un DG précoce ne présage pas systématiquement de la persistance d'un DG pendant l'intégralité de la grossesse.
En effet, une première étude italienne sur 738 patientes en 2012 (46) montre que 53 patientes présentaient une GAJ au 1er trimestre ≥ 0.92g/l mais que seulement 24 d'entre elles (soit 45%) présentaient les critères diagnostiques de DG selon l'IADPSG à l'HGPO entre 24 et 28 SA.

Une autre étude chinoise multicentrique en 2013 portant sur 17186 patientes (45) confirme cette observation : seulement 39,8% des femmes diagnostiquées de DG précoces présentaient les critères diagnostiques de DG selon l'IADPSG à l'HGPO entre 24 et 28SA.

Concernant le pronostic materno-fœtal à court terme :

Les complications materno-fœtales à court terme du DG précoce semblent être plus fréquentes qu'en cas de DG tardif et s'apparenter à celles du diabète pré-existant (53).

Une méta-analyse récente (54) a mis en évidence un risque accru de mortalité périnatale infantile RR= 3.58 [1.91, 6.71], d'hypoglycémie néonatale RR 1.61 [1.02, 2.55], et d'utilisation d'insuline RR 1.71 [1.45, 2.03] en cas de DG précoce (anciens critères et IADPSG confondus) par rapport au DG tardif. Aucune différence significative n'a été mise en évidence concernant le poids de naissance moyen, le petit poids de naissance, la macrosomie , les césariennes, les hospitalisations en réanimation néonatale, l'hypertension gravidique, la prématurité, la dystocie des épaules, la détresse respiratoire néonatale ni l'hyperbilirubinémie.
Cependant, ces études sont toutes de niveau de preuve faible ou très faible et il est nécessaire de mettre en place des études prospectives randomisées contrôlées pour confirmer ou infirmer ces hypothèses.

En France, des données récentes semblent confirmer l'absence de sur-risque de macrosomie liée au DG précoce par rapport au DG tardif (52)(51).
A ce jour, le risque maternel de DT2 en post partum immédiat associé au DG précoce défini selon les critères IADPSG stricts n'a pas été évalué dans la littérature.

Concernant le pronostic materno-fœtal à long terme :

Le DG précoce augmente le risque de DT2 ultérieur chez les mères. Une méta-analyse récente étudiant 95750 femmes atteintes de DG (55) montre que les femmes présentant un DG précoce (anciens critères et critères IADPSG confondus) ont un risque deux fois plus important que les femmes atteintes de DG tardifs de présenter un DT2 entre 6 semaines et 20 ans après l'accouchement : RR= 2,13 (IC 95% 1,52-3,56).

Le pronostic à long terme des enfants de mères ayant présentées un DG précoce n'a pas été étudié dans la littérature.

4.2.3 Faut il traiter le DG précoce ?

Actuellement, le bénéfice d'un traitement précoce du DG est débattu.

Plusieurs arguments vont dans le sens du traitement du DG précoce.

Premièrement, comme nous venons de le voir, le DG précoce semble être une pathologie intermédiaire entre le DT2 antérieur à la grossesse et le DG tardif. L'insulino-résistance semble accrue par rapport au DG tardif et le pronostic glycémique maternel à long terme semble moins bon en cas de DG précoce que de DG tardif (55) (Risque relatif de DT2 RR= 2,13 (IC 95% 1,52-3,56)).

Deuxièmement, les risques materno-fœtaux du DG précoce semblent accrus par rapport au DG tardif (54) concernant la mortalité périnatale infantile RR= 3.58 [1.91, 6.71], l'hypoglycémie néonatale RR 1.61 [1.02, 2.55], et l'utilisation d'insuline RR 1.71 [1.45, 2.03].

Cependant, on ne dispose pas d'études prospectives interventionnelles évaluant l'interêt du traitement du DG précoce versus l'absence de traitement sur la survenue des complications (pronostic glycémique maternel et complications materno-fœtales).

A contrario, certains arguments vont contre le traitement du DG précoce.

Il semble que moins de 50% des femmes présentant un DG précoce présenteront toujours un DG au 3e trimestre de grossesse (46) (45). Il ne paraît donc pas utile de traiter des femmes chez qui le DG va spontanément disparaître.

Plusieurs études ne montrent pas un meilleur pronostic du DG précoce traité par rapport au DG tardif traité. Cest notamment le cas pour la macrosomie fœtale (52)(51), la pré-ecclampsie et la dystocie des épaules (51) qui ne semblent pas différentes dans les groupes DG précoces et tardifs.
Cependant ces études n'ont pas inclus de groupe contrôle (DG précoce non traité) pour pouvoir évaluer proprement le bénéfice du traitement du DG précoce.

Le sur-traitement des DG précoces pourrait entrainer une dénutrition chez le fœtus.
Il a été démontré (56) qu'une moyenne glycémique maternelle basse pendant la grossesse (< 0,87g/L) est associée à une prévalence accrue de petit poids pour l'âge gestationnel par rapport à une moyenne glycémique « normale » (entre 0,87 et 1,04 g/L) (prévalence de 20% versus 11%, RR=1,93 (IC95% 1,03-3,75)).
Cependant, le lien entre DG et petit poids pour l'âge gestationnel n'est pas clairement défini dans la littérature actuelle.

Enfin, la balance bénéfice-coût du dépistage du DG précoce n'a pas été évaluée dans la littérature à ce jour. Il est très probable que les frais de santé aient considérablement augmentés depuis l'application des critères IADPSG, consécutivement à l'augmentation de la prévalence totale de DG (voir paragraphe 3.4.2).

4.3 PROBLEMATIQUE DU SEUIL DE GLYCEMIE A JEUN AVANT 24 SA POUR LE DIAGNOSTIC DE DIABETE GESTATIONNEL PRECOCE

Aux vues de la fréquence et de la sévérité des complications du diabète méconnu pré-existant à la grossesse, l'IADPSG recommande en 2010 le dosage de la glycémie à jeun au 1er trimestre de grossesse chez les femmes à risque pour ne pas méconnaitre ce diagnostic (GAJ ≥ 1,26g/l).

Le résultat de GAJ au 1er trimestre étant disponible chez toutes les femmes à risque, il a été décidé par l'IADPSG qu'un seuil ≥ 0,92 g/l définirait le diagnostic de DG précoce. Ce seuil de 0,92 g/l au 1er trimestre a été extrapolé par l'IADPSG à partir des résultats de l'étude HAPO (12). L'étude HAPO montrait qu'en pratiquant une HGPO 75g entre 24 et 32 SA, une GAJ≥ 0,92 g/l entrainait un sur-risque pour l'enfant de 175% de présenter un poids de naissance > 90e percentile, une concentration de C peptide dans le sang du cordon >90e percentile et une composition corporelle de masse grasse > 90e percentile.

La raison de cette extrapolation était de mettre en place un test de dépistage plus simple que l'HGPO : une seule prise de sang (qui était dans tous les cas préconisée chez les femmes à risque pour éliminer un DT2 au 1er trimestre), pas d'effet secondaire (l'HGPO entraine fréquemment des nausées et des vomissements chez les femmes enceintes), moindre coût, rapidité, plus grande acceptabilité pour les femmes enceintes.

Cependant ce seuil de glycémie à jeun présente plusieurs limites.

Premièrement, il a été validé au 2ème trimestre de grossesse par l'étude HAPO. Or, comme on l'a vu la GAJ évolue au cours de la grossesse avec notamment une réduction autours de la 6e SA (4).

Le seuil de GAJ de 0,92 g/l au 2e trimestre n'est donc pas forcément reproductible avant 24 SA. De même, une glycémie à jeun ≥ 0,92g/L au 1er trimestre n'est pas forcément corrélée à une HGPO pathologique entre 24 et 28 SA .

Zhu et Al (45) montrent qu'en Chine seulement 30,3% des femmes présentant une GAJ≥ 0,92 g/l entre 24 et 28 SA présentaient une GAJ≥ 0,92 g/l au 1er trimestre.

Aussi, dans une étude italienne (46), Corrado et al. montrent que la GAJ au 1er trimestre présente un faux négatif de 9,8% et un faux positif de 4,4% (en se basant sur les résultats de l'HGPO 75g de glucides entre 24 et 28SA).

Deuxièmement, l'étude HAPO (12) montre un continuum entre l'élévation du taux de glycémie à jeun maternelle et les complications materno-fœtales ce qui va contre la légitimité d'un seuil unique.
L'OMS 2013 (6) précise de ce fait que tout seuil de GAJ, quelqu'il soit, est arbitraire. Elle signale l'absence de certitude concernant l'utilité d'un diagnostic et d'un traitement du DG avant 24 – 28 SA. Mais dans un souci de simplification, pour ne pas faire émerger un énième seuil diagnostique, bien que le niveau de preuve scientifique soit très faible, l'OMS a validé le seuil de 0,92g/l recommandé par l'IADPSG.

Troisièmement, il n'existe pas de Gold Standard permettant d'évaluer la performance diagnostique pour le DG.
Un essai randomisé (47) a comparé la performance diagnostique de la GAJ , l'HGPO 75g et l'HGPO 50g en deux étapes pour le diagnostique de DG au 1er trimestre de grossesse et a conclu à la supériorité de l'HGPO 75g.

Devant toutes ces limites, l'équipe de l'IADPSG précise en 2016 (48) que le seuil de 0,92g/l pour le dépistage de DG précoce au 1er trimestre de grossesse n'est pas justifié par des preuves scientifiques actuelles en terme de bénéfice materno-fœtal à court terme. Ils ré-ouvrent le débat sur l'intérêt du dosage de l'HbA1c au premier trimestre de grossesse en se basant sur des données Néo Zélandaises récentes (49) montrant qu'une HbA1c ≥ 5,9% permettrait d'identifier tous les cas de diabète pendant la grossesse (DG et diabète pré-existant) et serait associée à un risque double d'anomalies congénitales, de pré-éclampsie et de dystocie des épaules ainsi qu'à un risque triple de décès périnatal.
Cependant, l'HbA1c présente une faible sensibilité pour les GAJ anormales et l'intolérance au glucose et nous rappelons la faible fiabilité de ce dosage pendant la grossesse où il existe une anémie physiologique par hémodilution maternelle qui sous estime l'HbA1c.

4.4 ETAT DES LIEUX SUR LE METABOLISME GLUCIDIQUE EN POST PARTUM IMMEDIAT APRES UN DIABETE GESTATIONNEL PRECOCE

4.4.1 Recommandation du dépistage des anomalies du métabolisme glucidique chez la mère en post partum suite à un diabète gestationnel (précoce et tardif)

Les recommandations 2010 du Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français (13) prévoient, chez les femmes ayant présenté un DG pendant leur grossesse, un dépistage du DT2:

- lors de la consultation post natale (entre 6 et 10 semaines post-partum)
- avant une nouvelle grossesse
- puis tous les 1 à 3 ans selon les facteurs de risque pendant au moins 25 ans (accord professionnel).

Le dépistage peut être fait sur la glycémie à jeûn ou une HGPO, avec une préférence pour l'HGPO qui présente une plus grande sensibilité pour le diagnostic de DT2.

L'impact de ces recommandations semble limité comme le montre une étude nationale sur 49 080 femmes ayant accouché entre 2007 et 2013 (57).

Ce dépistage reste peu pratiqué : seules 18,49% des femmes atteintes de DG avaient eu une HGPO ou une glycémie à jeun dans les 3 mois post partum en 2007 contre 22,3% en 2013, p=0,18.

L'augmentation du dépistage de DT2 dans l'année suivant le post partum est modérée: 47,48% en 2008-2009 contre 54, 05% en 2012-2013, p=0,01 .

4.4.2 Etat des lieux en France

Il n'existe pas de données françaises concernant le métabolisme glucidique en post-partum immédiat chez les mères ayant présenté un DG précoce selon IADPSG.

4.4.3 Etat des lieux dans le monde

Le DG précoce est connu comme facteur de risque d'anomalie du métabolisme glucidique en post partum immédiat : une étude prospective allemande et des Etats-Unis basée sur les anciens critères (58) montrait que le DG précoce conférait un sur risque de 1,81 de présenter une dysglycémie à 13 SPP par rapport au DG tardif (OR= 1,81 IC95%= 1,16-2,85 avec p= 0,010).

Dans sa revue de littérature récente (50), E Cosson illustre la prévalence des anomalies du métabolisme glucidique en post partum en fonction de la période diagnostique du diabète gestationnel.

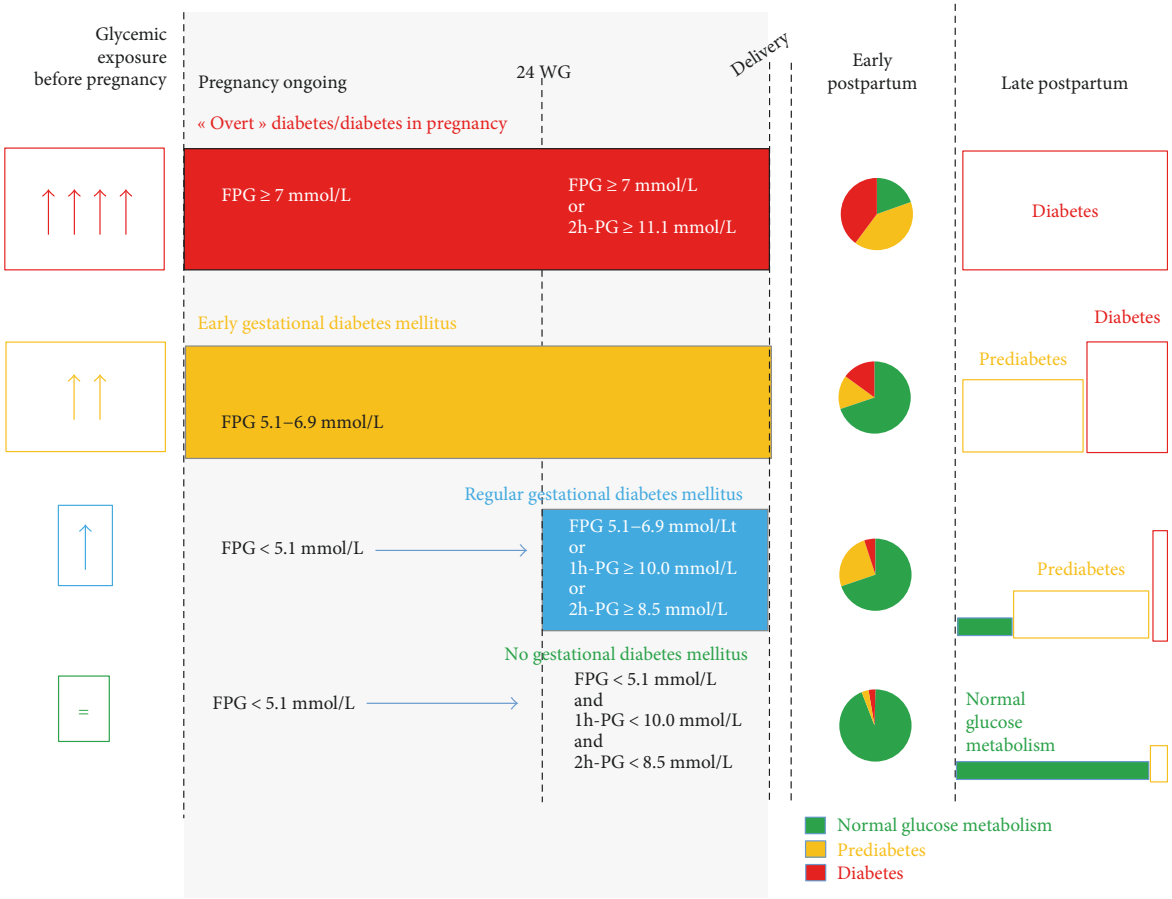


FIGURE 7 : Les différents statuts glycémiques avant et après la grossesse.

D'après Cosson E, Carbillon L, Valensi P. High Fasting Plasma Glucose during Early Pregnancy: A Review about Early Gestational Diabetes Mellitus. J Diabetes Res. 2017;2017:8921712.

Mais les données de la littérature restent très faibles sur ce sujet, et aucune étude n'a étudiée cette question en se basant sur les critères diagnostiques de DG précoce selon IADPSG.

5. OBJECTIFS DE L'ETUDE

L'objectif principal de l'étude est d'estimer et comparer le pourcentage de patientes présentant une anomalie du métabolisme glucidique entre 4 et 12 semaines post partum pour les diabètes gestationnels diagnostiqués avant (groupe G1) ou après (groupe G2) 24 SA.

L'anomalie du métabolisme glucidique est définie comme étant :

- un diabète de type 2 (DT2)
- ou une intolérance au glucose (ITG)
- ou une glycémie à jeun anormale (IFG)

Notre hypothèse est que le taux d'anomalies du métabolisme glucidique en post partum sera au moins aussi important dans le groupe G1 que dans G2.

Si cette hypothèse est confirmée, cela permettrait de valider l'intêret de la glycémie à jeun avant 24 SA et le seuil choisi de 0,92 g/l dans le cadre d'un risque maternel accru de dysregulation glycémique en post-partum.

Ceci pourrait encourager la pratique de l'HGPO avant 12 semaines de post partum chez toutes les femmes ayant eu un DG (notamment précoce) pour ne pas méconnaitre une anomalie du métabolisme glucidique persistante et donc mieux prendre en charge ces patientes .

Les objectifs secondaires sont de comparer dans les deux groupes G1 et G2 :

- Le taux de DT2 seul, d'ITG seule et d'IFG seule entre 4 et 12 semaines post partum
- Les taux de complications maternelles et foetales
- Les facteurs de risque : âge, IMC, antécédent personnel de DG ou de macrosomie, antécédent familial de diabète au premier degré
- Pour la glycémie à jeûn réalisée avant 24 SA, tenter de déterminer le seuil optimal prédictif de la présence d'une anomalie du métabolisme glucidique en post partum immédiat parmi les femmes ayant un DG.

6. **MATERIELS ET METHODES**

6.1 Description de l'étude :

Nous avons mené une étude prospective, longitudinale et multicentrique.

6.2 Population de l'étude :

6. 2.1 Critères d'inclusion :

La population source était les patientes enceintes de moins de 24 SA qui se présentaient en consultation, et qui avaient au moins un des facteurs de risque de diabète gestationnel suivant :

- Age > 35 ans
- IMC > 25 Kg/m2
- Antécédent familial de diabète de type 2
- Antécédent personnel de diabète gestationnel ou de macrosomie fœtale.

De plus, pour être incluses les femmes devaient :

- répondre aux critères diagnostiques de diabète gestationnel selon les recommandations NGOF de 2010
- être majeures
- avoir donné leur consentement libre, éclairé et signé
- être affiliées ou bénéficiaires d'un régime d'assurance maladie
- être disponibles pour un suivi de 10 mois.

6.2.2 Critères d'exclusion :

Les patientes n'étaient pas incluses si elles :

- présentaient un diabète de type 2 connu préexistant à la grossesse
- présentaient un diabète de type 2 diagnostiqué à l'occasion de la grossesse par une glycémie à jeun > 1,26 g/L
- présentaient une contre indication ou une interaction médicamenteuse dangereuse concernant un traitement nécessaire à l'étude

- étaient traitées par corticothérapie chronique ou intermittente (voie PO ou inhalée) ou un traitement β2 mimétique, dans la semaine précédant le prélèvement de la glycémie à jeun ou l'HGPO.
- participaient à une autre étude ou étaient en période d'exclusion déterminée par une étude précédente
- étaient sous sauvegarde de justice, tutelle ou curatelle
- refusaient de signer le consentement éclairé
- n'étaient pas capables de recevoir des informations éclairées
- ne lisaient pas couramment la langue française.

6.2.3 Nombre de personnes à inclure :

La répartition attendue entre G1 et G2 est de 1/3 versus 2/3 (risque d'allocation = 2) car les données de la littérature (avant IADPSG) montraient un taux de DG diagnostiqué avant 24 SA de l'ordre de 30% (42).

En se basant sur la littérature internationale concernant les DG précoces diagnostiqués avant IADPSG (59)(60)(61), on s'attend à avoir environ 55% d'anomalies du métabolisme glucidique en post partum dans G1 et environ 35% dans G2.

Pour mettre en évidence cette différence avec un ratio d'allocation de 2, un risque alpha de 5% bilatéral et une puissance de 90%, 261 patientes sont nécessaires (87 dans G1 et 174 dans G2).

Compte tenue du risque de données manquantes, du caractère multicentrique de l'étude, et pour pouvoir répondre aux objectifs secondaires, il a été décidé d'inclure 500 patientes au total (167 dans G1 et 333 dans G2).

6.2.4 Lieu de recrutement :

Les patientes ont été recrutées lors d'une consultation pour prise en charge du diabète gestationnel au CHU de Nimes, de Montpellier et au CH d'Arles.

6.3 Protocole :

6.3.1 Inclusion :

Les patientes sont vues avant 24 SA en gynécologie par une sage femme ou un gynécologue-obstétricien.

Si la patiente présente au moins un facteur de risque de diabète gestationnel (Age > 35 ans, IMC > 25 Kg/m2, ATCD de diabète type 2 familial, ATCD personnel de DG ou de macrosomie), une ordonnance type lui est remise pour lui expliquer les examens à réaliser pendant la grossesse.
Le premier examen à réaliser est la Glycémie à Jeun (GAJ) avant 24 SA.

6.3.1.a *Visite d'inclusion*

La visite d'inclusion consiste en une consultation avec un diabétologue suite au dosage de la GAJ.

- Réalisation d'un examen clinique et d'un interrogatoire
- Validation des critères d'inclusion et de non inclusion
- Information orale et écrite sur la mise en place de l'étude, ses objectifs, ses contraintes et les droits de la patientes
- Recueillement du consentement éclairé
- Explication du déroulement et de l'intêret d'effectuer une HGPO 75g entre 4 et 12 semaines post partum.
- Remise d'une ordonnance pour une HGPO 75g à effectuer entre 4 et 12 semaines post partum.
- Si l'IMC pré-conceptionnel était < 25 Kg/m2, une recherche d'Anticorps anti GAD et IA2 sera prescrite à la recherche d'un diabète de type 1.

6.3.1.b *Constitution des groupes*

Le dépistage de diabète gestationnel était proposé aux femmes à risque. Celles qui répondaient au diagnostique de DG selon les recommandations NGOF 2010 étaient étudiées:

- le groupe 1 était constitué des patientes diagnostiquées sur la glycémie à jeûn avant 24 SA (0,92≤glycémie<1,26 g/L).

- le groupe 2 était constitué des patientes diagnostiquées sur l'HGPO entre 24 et 28 SA (T0 ≥ 0,92 g/L ou T1h >1,80 g/L ou T2h > 1,53 g/L), dont la glycémie à jeun avant 24 SA était < 0,92 g/L.

6.3.2 Intervention

6.3.2.a *Pendant la grossesse*

Prise en charge classique du diabète gestationnel identique pour les patientes de G1 et de G2 :

- Consultation en diabétologie (visite d'inclusion),
- Information sur le diabète gestationnel,
- Consultation diététique et mise en place de règles hygiéno-diététiques avec un apport de 200g de glucides en 6 prises par jour,
- Education thérapeutique infirmière à la technique d'injection d'insuline au stylo et les glycémies capillaires,
- Auto-surveillance glycémique par 6 glycémies capillaires pré et post prandiales par jour,
- Objectifs glycémiques : GAJ <0,95 g/L et glycémie post prandiale <1,20 g/l
- Consultation de diabétologie à J8 pour évaluer l'équilibre glycémique
- Instauration d'une insulinothérapie et maintient de la surveillance des glycémies capillaires 6/jour si les objectifs glycémiques ne sont pas remplis. Consultation de diabétologie à J8 après instauration de l'insulinothérapie puis tous les 15 jours.

- Si les objectifs glycémiques sont atteints après 8j de mesures hygiéno-diététiques, diminution de la surveillance glycémique capillaire à 4/jour 3 jours/semaine et suivi en consultation de diabétologie mensuelle.

6.3.2.b En post partum

Un rappel téléphonique sera fait à 4, 6, 8 semaines post partum concernant l'importance d'effectuer une HGPO 75g pour inciter la patiente à planifier l'examen auprès d'un laboratoire de ville.

6.3.3 Visite de fin d'étude

La visite de fin d'étude consiste en une consultation avec un diabétologue entre 4 et 12 semaines du post partum, après la réalisation de l'HGPO 75g :

- Examen clinique et interrogatoire
- La fréquence du suivi ultérieur sera déterminée par le diabétologue.

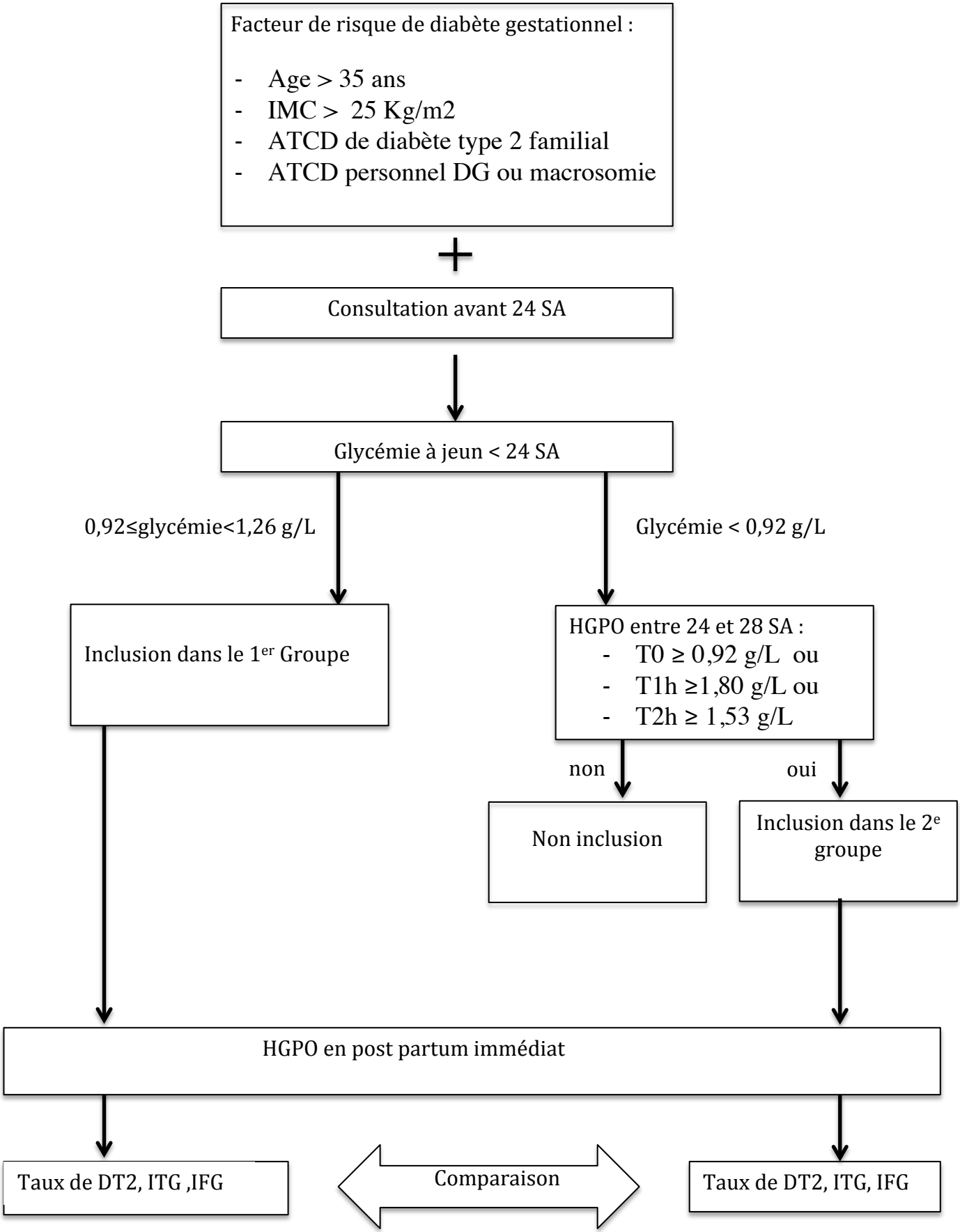


FIGURE 8 : Design de l'étude.

6.3.4 Analyse statistique

L'analyse statistique a été faite par le BESPIM du CHU de Nîmes.

Les analyses ont été réalisées via le logiciel SAS version 9 ou R 2.9.2.

Les variables qualitatives des groupes 1 et 2 sont comparées avec le test du Chi-2, ou à défaut par le test exact de Fisher si les conditions de réalisation du Chi-2 ne sont pas respectées.

Les variables quantitatives sont comparées par le test t de Student pour les variables gaussiennes et par le test de Wilcoxon-Mann-Withney pour les variables non gaussiennes.

7. RESULTATS

7.1 Population étudiée

500 patientes ont été incluses dans l'étude de mars 2014 à octobre 2016 : 317 au CHU de Nîmes, 168 au CH d'Arles et 15 au CHU de Montpellier.
Le groupe 1 était constitué de 353 patientes diagnostiquées de DG avant 24SA sur la GAJ (DG précoce).
Le groupe 2 était constitué de 146 patientes diagnostiquées de DG par l'HGPO 75g entre 24 et 28 SA (DG tardif).
Une patiente a été exclue par son absence de consentement à l'étude.
Dans le groupe 1, 339 patientes ont été suivies jusqu'à l'accouchement car 14 patientes présentaient des déviations majeures au protocole (cf FIGURE 9).
Dans le groupe 2, 135 patientes ont été suivies jusqu'à l'accouchement car 11 patientes présentaient des déviations majeures au protocole d'étude.
Au total, 192 patientes ont réalisées leur HGPO post partum dans le groupe 1 et 81 patientes dans le groupe 2.

Notons qu'initialement la réalisation de l'HGPO post-partum devait être pratiquée entre 4 et 12 SPP, mais devant la réalité clinique ce délais à dû être élargi jusqu'à 18 SPP.

Par la suite, nous désignerons les « patientes analysées » comme les patientes étudiées jusqu'à la réalisation de leur HGPO en post-partum (n=273); au contraire des « patientes non analysées » qui n'ont pas été suivies jusqu'au bout de l'étude (n=226).

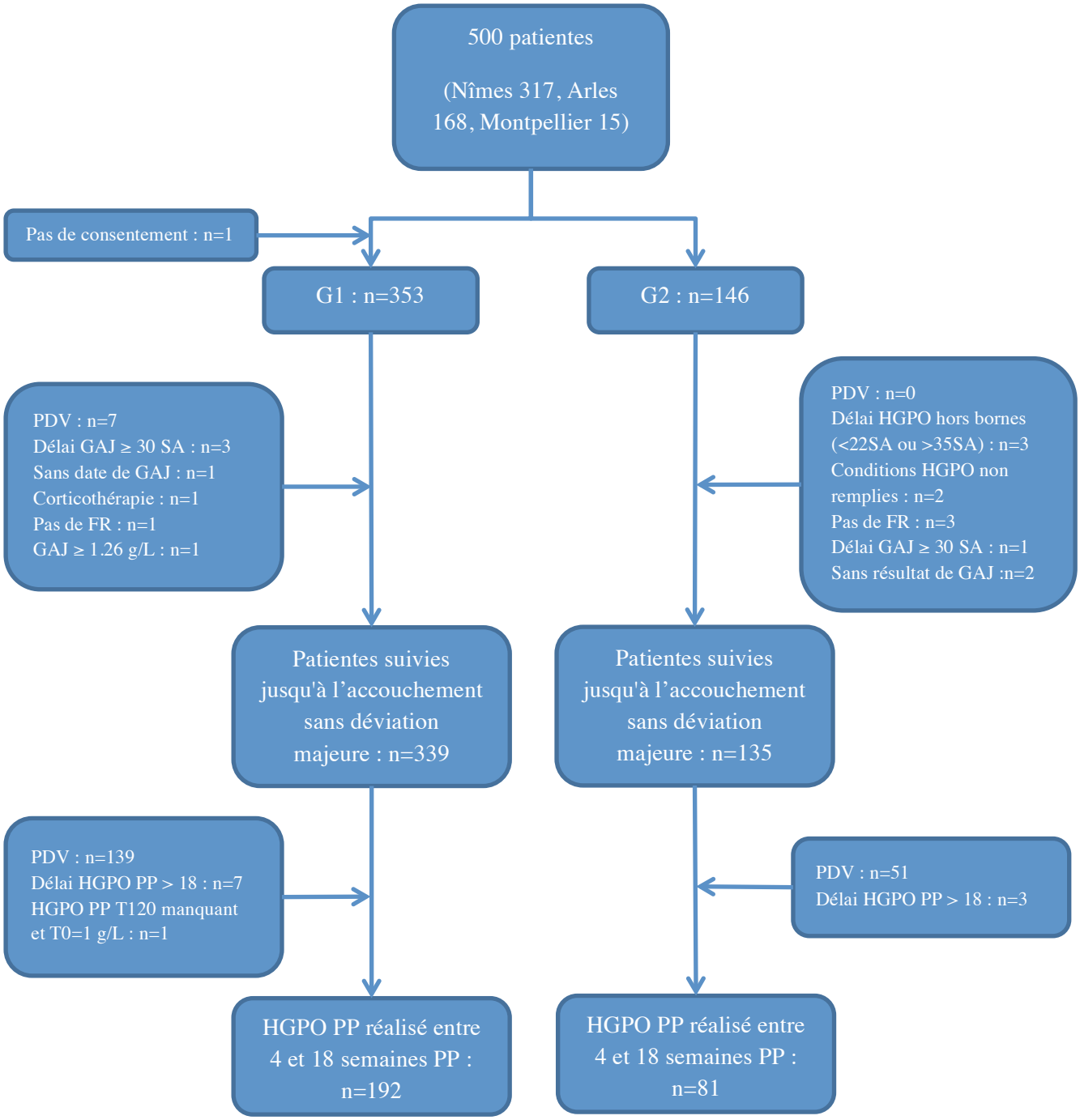


FIGURE 9 : Diagramme de flux

PDV : Perdues de vue
HGPO PP : Hyperglycémie provoquée orale en Post Partum
FR : Facteur de risque

Caractéristiques	G1 n=353 PopTot n=161 dans PNA n=192 dans PA n(%) ou med +/- sd	G2 n= 146 PopTot n=65 dans PNA n=81 dans PA n(%) ou med+/- sd	p
Age (années)			
PopTot	32.82 +/- 5.27	32.48 +/- 5.29	0.52
PNA	31.99 +/- 5.45*	31.91 +/- 5.66	0.92
PA	33.51 +/- 5.03 *	32.94 +/- 4.96	0.39
IMC avant la grossesse (Kg/m2)			
PopTot	29.43 +/- 5.67	26.19 +/- 4.83	**<0.001**
PNA	29.43 +/- 5.83	25.76 +/- 5.27	**<0.001**
PA	29.42 +/- 5.55	26.53 +/- 4.45	**<0.001**
Antécédent 1er degré de DT2			
PopTot	162 (45.9%)	74 (50.7%)	0.38
PNA	74 (46.0%)	34 (52.3%)	0.47
PA	88 (45.8%)	40 (49.4%)	0.69
Antécédents obstétricaux			
PopTot	292 (82.7%)	114 (78.1%)	0.28
PNA	134 (83.2%)	49 (75.4%)	0.24
PA	158 (82.3%)	65 (80.2%)	0.82
Antécédent de césarienne			
PopTot	75 (21.2%)	25 (17.1%)	0.36
PNA	35 (21.7%)	12 (18.5%)	0.71
PA	40 (20.8%)	13 (16.0%)	0.46
Antécédent de macrosomie			
PopTot	65 (18.4%)	19 (13.0%)	0.18
PNA	36 (22.4%)*	12 (18.5%)*	0.64
PA	29 (15.1%)*	7 (8.6%)*	0.21
Antécédent de DG			
PopTot	87 (24.6%)	24 (16.4%)	0.06
PNA	40 (24.8%)	13 (20%)	0.55
PA	47 (24.5%)	11 (13.6%)	0.06

TABLEAU 3 : Caractéristiques de la population maternelle avant la grossesse

* p<0,05 dans la comparaison entre patientes analysées et non analysées

PopTot = Population totale, PNA= Patientes non analysées, PA=Patientes analysées

Caractéristiques	G1 n=353 PopTot n=161 dans PNA n=192 dans PA n(%) ou med +/- sd	G2 n= 146 PopTot n=65 dans PNA n=81 dans PA n(%) ou med+/- sd	p
GAJ 1er trimestre			
PopTot	0.97 +/- 0.05	0.84 +/- 0.04	**<0.001**
PNA	0.97 +/- 0.06	0.84 +/- 0.05	**<0.001**
PA	0.97 +/- 0.04	0.85 +/- 0.04	**<0.001**
HGPO 24-28SA T0			
PopTot		0.87 +/- 0.09	
PNA		0.87 +/- 0.10	
PA		0.87 +/- 0.09	
HGPO24-28SA T60			
PopTot		1.74 +/- 0.28	
PNA		1.69 +/- 0.31	
PA		1.78 +/- 0.24	
HGPO 24-28SA T120			
PopTot		1.47 +/- 0.29	
PNA		1.44 +/- 0.33	
PA		1.50 +/- 0.26	
HGPO POST PARTUM T0			
PopTot	0.94 +/- 0.08 150 données manquantes	0.89 +/- 0.1 55 données manquantes	**<0.001**
PNA	0.97 +/- 0.06 150 données manquantes	0.85 +/- 0.07 55 données manquantes	**0.002**
PA	0.94 +/- 0.08	0.9 +/- 0.1	**<0.001**
HGPO POST PARTUM T120			
PopTot	1.06 +/- 0.26 152 données manquantes	1.04 +/- 0.27 55 données manquantes	0.39
PNA	1.1 +/- 0.24 151 donnée manquante	1.04 +/- 0.26 55 données manquantes	0.60
PA	1.05 +/- 0.26 1 donnée manquante	1.04 +/- 0.27	0.43

TABLEAU 4 : Description des mesures glycémiques des mères

PopTot = Population totale, PNA= Patientes non analysées, PA=Patientes analysées

Caractéristiques	G1 n=353 dans PopTot n=161 dans PNA n=192 dans PA n(%) ou med +/- sd	G2 n= 146 dans PopTot n=65 dans PNA n=81 dans PA n(%) ou med+/- sd	p
Terme (SA)			
PopTot	39.09 +/- 1.92	39.42 +/- 1.4	0.14
PNA	39.14 +/- 2.08	39.48 +/- 1.33	0.35
PA	39.05 +/- 1.78	39.37 +/- 1.47	0.26
Insulinothérapie			
PopTot	169 (49.1%)	49 (34.8%)	**0.005**
PNA	63 (41.4%)*	24 (37.5%)	0.65
PA	106 (52.2%)*	25 (32.5%)	**<0.001**
Pré éclampsie			
PopTot	9 (2.6%)	1 (0.7%)	0.29
PNA	4 (2.7%)	0	0.32
PA	5 (2.6%)	1 (1.3%)	0.68
Thrombopénie			
PopTot	10 (2.9%)	4 (2.8%)	1
PNA	4 (2.7%)	0	0.32
PA	6 (3.2%)	4 (5.2%)	0.48
HTAG			
PopTot	11 (3.2%)	2 (1.4%)	0.36
PNA	5 (3.4%)	1 (1.6%)	0.67
PA	6 (3.2%)	1 (1.3%)	0.68
MAP			
PopTot	10 (2.9%)	10 (7.1%)	**0.045**
PNA	5 (3.3%)	3 (4.7%)	0.70
PA	5 (2.6%)	7 (9.1%)	**0.043**
Infection urinaire			
PopTot	11 (3.2%)	6 (4.3%)	0.59
PNA	5 (3.3%)	4 (6.3%)	0.46
PA	6 (3.2%)	2 (2.6%)	1
Poids pris pendant la grossesse (Kg)			
PopTot	7.56 +/- 6.33	9.82 +/- 5.52	**<0.001**
PNA	8.48 +/- 6.38*	10.78 +/- 5.09*	**0.003**
PA	6.82 +/- 6.22*	9.03 +/- 5.77*	**0.006**

TABLEAU 5 : Caractéristiques maternelles pendant la grossesse

* p<0.05 dans la comparaison de PA et PNA
PopTot = Population totale, PNA= Patientes non analysées, PA=Patientes analysées

Modalités de l'accouchement et données concernant l'enfant	G1 n=353 PopTot n=161 dans PNA n=192 dans PA n (%) ou m +/- sd	G2 n= 146 PopTot n=65 dans PNA n=81 dans PA n (%) ou m +/- sd	p
Déclenchement			
PopTot	127 (36.8%)	43 (29.9%)	0.15
PNA	54 (35.3%)	23 (35.9%)	1
PA	73 (38.0%)	20 (25%)	**0.049**
Echec du déclenchement			
PopTot	23 (18.5%)	5 (11.9%)	0.47
PNA	16 (29.6%)*	3 (13.6%)	0.24
PA	7 (10%)*	2 (10%)	1
Césariennes			
PopTot	109 (31.6%)	23 (16%)	**<0.001**
PNA	56 (36.6%)	9 (14.1%)	**0.001**
PA	53 (27.6%)	14 (17.5%)	0.09
Césarienne programmée			
PopTot	46 (42.2%)	10 (43.5%)	1
PNA	22 (39.3%)	6 (66.7%)	0.16
PA	24 (45.3%)	4 (28.6%)	0.36
Dystocie			
PopTot	31 (9.5%)	16 (11.6%)	0.50
PNA	15 (10.6%)	7 (11.1%)	1
PA	16 (8.6%)	9 (12%)	0.49
Poids de naissance (g)			
PopTot	3344.07 +/- 555.88	3337.87+/-454.04	0.41
PNA	3415.41 +/- 582.2	3338.02+/-446.56	0.10
PA	3287 +/- 528.52	3337.75+/-462.55	0.72
Macrosomie (poids naissance ≥4000g)			
PopTot	32 (9.4%)	12 (8.3%)	0.85
PNA	18 (11.8%)	6 (9.5%)	0.80
PA	14 (7.4%)	6 (7.4%)	1
Maturation pulmonaire			
PopTot	10 (2.9%)	5 (3.5%)	0.78
PNA	6 (3.9%)	0	0.18
PA	4 (2.1%)	5 (6.2%)	0.13

TABLEAU 6 : Modalités de l'accouchement et données concernant l'enfant

PopTot = Population totale, PNA= Patientes non analysées, PA=Patientes analysées
* $p<0.05$ dans la comparaison de PA et PNA

7.2 Résultat de l'objectif principal

Le taux d'anomalie du métabolisme glucidique en post-partum n'est pas significativement différent entre les 2 groupes (25% versus 21%, p=0.58, test du Chi-2).

	G1 (n=192) n (%)	G2 (n=81) n(%)	p
Présence d'une anomalie du métabolisme glucidique en post partum	48 (25.0%)	17 (21.0%)	0.58

TABLEAU 7 :Analyse de l'objectif principal

Une analyse ajustée sur les antécédents de DG et sur l'IMC antérieur à la grossesse a été réalisée. L'OR ajusté est de 0,87 (coefficient = -0.13499) et n'est pas significativement différent de 1 (p=0,685).
Ces deux variables d'ajustement (antécédent de DG et IMC) ne présentent donc pas d'effet significatif sur la présence d'une anomalie du métabolisme du glucose.

7.3 Résultats des objectifs secondaires

7. 3.1 Anomalies glucidiques en post partum immédiat

Les taux de diabète de type 2 (DT2), d'intolérance au glucose (ITG) et de glycémie à jeun anormale (IFG) en post-partum ne sont pas significativement différents entre les 2 groupes.

Composants du CJP	G1 (n=192) n(%)	G2 (n=81) n(%)	p
DT2 en post partum (HGPO T120 ≥ 2 g/L)	0 (0%)	0 (0%)	
ITG en post partum (HGPO T120 ≥ 1.4 g/L et < 2 g/L)	18 (9.4%)	7 (8.6%)	1
IFG en post partum (HGPO T0 > 1 g/L et ≤ 1.25 g/L)	36 (18.8%)	12 (14.8%)	0.54

TABLEAU 8 : Analyse du critère de jugement secondaire A

7. 3.2 Complications maternelles et foetales

Le taux de complications maternelles n'est pas significativement différent entre les deux groupes (p=1).

Les complications maternelles prises en compte étaient la pré-éclampsie, l'hypertension artérielle gravidique, la mort fœtale in-utéro, les infections et « autres complications ».

Le taux de complications fœtales n'est pas non plus significativement différent entre les deux groupes (p=0,09).

Les complications fœtales prises en compte étaient la macrosomie (définie par un poids de naissance ≥ 4000g), les malformations, l'asphyxie néo-natale, la détresse respiratoire néo-natale, l'hypoglycémie, l'hypocalcémie, l'hyperbilirubinémie, le décès de l'enfant, le transfert en réanimation néo-natale, et « autres complications ».

	G1 n=353 PopTot n=161 dans PNA n=192 dans PA n (%)	G2 n= 146 PopTot n=65 dans PNA n=81 dans PA n (%)	p
Maternelles			
PopTot	63 (18.3%)	21 (14.6%)	0.36
PNA	29 (19.1%)	7 (10.9%)	0.17
PA	34 (17.7%)	14 (17.5%)	1
Complications fœtales			
PopTot	131 (38.2%)	61 (42.1%)	0.48
PNA	64 (42.1%)	23 (35.9%)	0.49
PA	67 (35.1%)	38 (46.9%)	0.09

TABLEAU 9 : Analyse du critère de jugement secondaire B
PopTot = Population totale, PNA= Patientes non analysées, PA=Patientes analysées

7.3.3 Facteurs de risque de diabète gestationnel

En ce qui concerne les facteurs de risque de DG, seul l'IMC antérieur à la grossesse semble discriminant entre les 2 groupes: il est statistiquement plus élevé chez les patientes du groupe 1 (29,42 Kg/m2 +/- 5,55) que le groupe 2 (26,53 Kg/m2 +/- 4,45) avec p< 0,001.

L'âge, le taux d'antécédent personnel de macrosomie, d'antécédent personnel de diabète gestationnel et l'antécédent familial de DT2 au 1er degré ne sont pas significativement différents entre les groupes.

	G1 n=353 PopTot n=161 dans PNA n=192 dans PA **n (%)** **ou** **m +/- sd**	G2 n= 146 PopTot n=65 dans PNA n=81 dans PA **n (%)** **ou** **m +/- sd**	p
Age			
PopTot (n=499)	32.82 +/- 5.27	32.48 +/- 5.29	0.52
PNA (n=226)	31.99 +/- 5.45*	31.91 +/- 5.66	0.92
PA (n=273)	33.51 +/- 5.03 *	32.94 +/- 4.96	0.39
IMC avant la grossesse			
PopTot (n=499)	29.43 +/- 5.67	26.19 +/- 4.83	**<0.001**
PNA (n=226)	29.43 +/- 5.83	25.76 +/- 5.27	**<0.001**
PA (n=273)	29.42 +/- 5.55	26.53 +/- 4.45	**<0.001**
Antécédent personnel de macrosomie			
PopTot (n=499)	65 (18.4%)	19 (13.0%)	0.18
PNA (n=226)	36 (22.4%)*	12 (18.5%)*	0.64
PA (n=273)	29 (15.1%)*	7 (8.6%)*	0.21
Antécédent personnel de DG			
PopTot (n=499)	87 (24.6%)	24 (16.4%)	0.06
PNA (n=226)	40 (24.8%)	13 (20%)	0.55
PA (n=273)	47 (24.5%)	11 (13.6%)	0.06
Antécédent 1er degré de DT2			
PopTot (n=499)	162 (45.9%)	74 (50.7%)	0.38
PNA (n=226)	74 (46.0%)	34 (52.3%)	0.47
PA (n=273)	88 (45.8%)	40 (49.4%)	0.69

TABLEAU 10 : Analyse du critère de jugement secondaire C.

PopTot = Population totale, PNA= Patientes non analysées, PA=Patientes analysées

* p<0.05 dans la comparaison de PA et PNA

7.3.4 Seuil de glycémie à jeun prédictif d'une anomalie glucidique en post partum

Le seuil optimal de GAJ avant 24 SA pour prédire une anomalie du métabolisme glucidique en post partum immédiat parmi les femmes présentant un DG n'a pas pu être déterminé.

En effet, la glycémie à jeun n'est pas discriminante pour prédire la présence d'une anomalie puisque l'aire sous la courbe (AUC) de la glycémie à jeun pour discriminer la présence d'anomalie du métabolisme glucidique en post-partum est de 0.5787 (IC95%=[0.4976;0.6599].

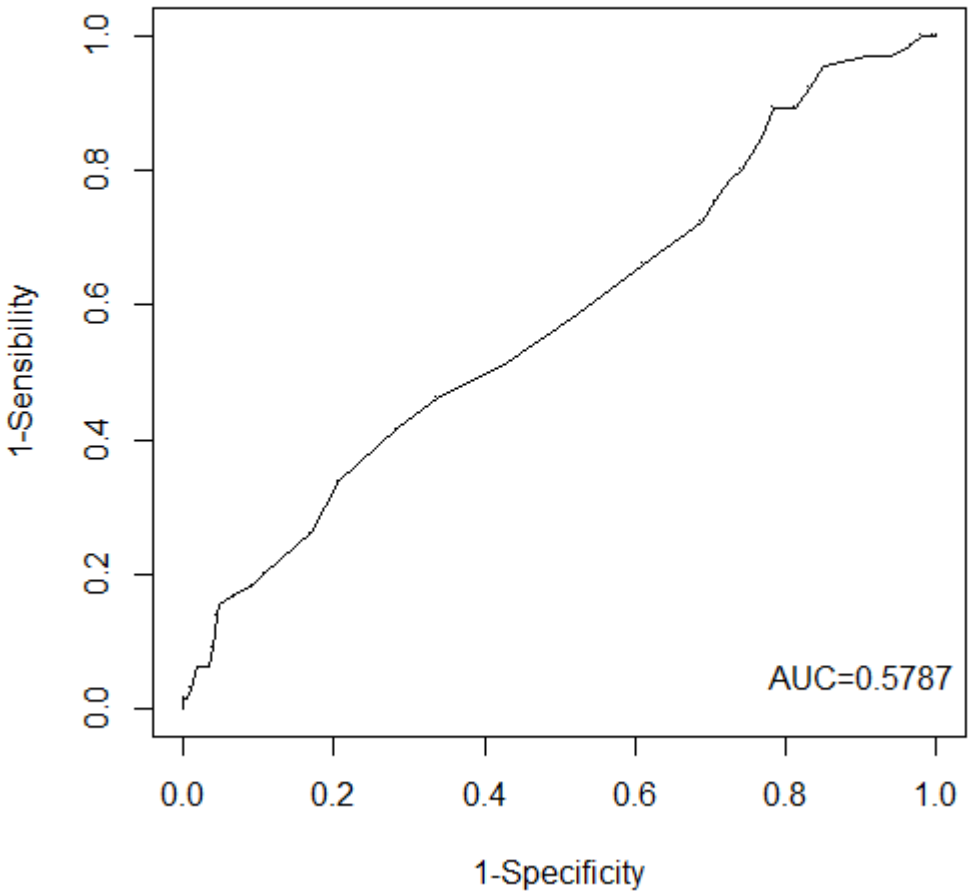


FIGURE 10 : Courbe ROC illustrant la spécificité et la sensibilité de la GAJ avant 24SA pour prédire la présence d'une anomalie du métabolisme glucidique en post partum immédiat parmis les femmes ayant un DG.

8. DISCUSSION

8.1 Répartition des groupes :

Dans notre étude, le DG précoce représente environ 2/3 des DG totaux: 70,7% des patientes sont dans G1 (353/499) contre 29,3% (146/499) dans G2.
Cette forte prévalence de DG précoce est discordante avec les données de la littérature utilisant les mêmes modalités de dépistages : 10,3% de DG précoce au CHU de Bondy (51) (dépistage universel), 48,9% au CHU de Lille (52) (dépistage sur facteurs de risque) et 54,6% au CHU de Nîmes (18) (dépistage sur facteurs de risque).

Cette différence avec l'étude lilloise (52) est d'autant plus étonnante que leurs DG précoces présentent globalement les mêmes facteurs de risque que nos DG précoces : Age moyen de 32,3+/- 5,5 ans , IMC prégestationnel moyen de 29,1 +/- 6,7 Kg/m2 , ATCD familliaux de DT2 chez 53,5% , ATCD personnel de DG chez 24,9% et ATCD personnel de macrosomie chez 15%.

Notre plus forte prévalence de DG précoce pourrait résulter d'un taux plus important d'autres facteurs de risques confondants non collectés (Origine ethnique des femmes ? Exposition à des facteurs nutritionnels ou des perturbateurs endocriens locaux ?…).
Cela pourrait également venir d'un biais d'échantillonnage (échantillon non représentatif de la population cible) car notre effectif est plus faible que les études sus-citées.

8.2 Discussion des résultats principaux

Nos résultats montrent un taux de détection d'anomalies glucidiques post-partum immédiat non négligeable, aussi important en cas de DG précoces (25%) qu'en cas de DG tardifs (21%) .
Nous avons vu que le DG précoce est très fréquent dans notre population (70%) et que la littérature montre que seulement 50% semblent persister entre 24 et 28 SA.

C'est pourquoi, ne pas diagnostiquer les DG avant 24 SA conduirait à ne pas dépister les anomalies glucidiques post partum chez de nombreuses femmes à risque.
La réalisation de la glycémie à jeun avant 24 SA et le seuil choisi de 0,92 g/l paraissent donc licites pour identifier les femmes à risque d'anomalies du métabolisme glucidique maternel en post partum immédiat .

Il est important de relever l'absence de diabète de type 2 diagnostiqué en post partum dans les deux groupes. Deux explications peuvent être avancées :
Tout d'abord il existe un nombre élevé de patientes non analysées par HGPO en post partum (147 dans G1 soit 41% et 54 dans G2 soit 37%) qui ont un profil métabolique plus défavorable que les patientes analysées : patientes moins observantes, plus d'antécédant personnel de macrosomie, prise de poids significativement plus élevée pendant la grossesse. Il est possible qu'il y ait des diabètes de type 2 non dépistés chez ces patientes.
Deuxièmement, le critère diagnostique retenu dans l'étude pour le DT2 ne tient compte que de la glycémie à T120min de l'HGPO ≥ 2 g/l. Le seuil de GAJ ≥ 1,26g/l n'a pas été retenu dans le protocole en raison de la nécessité de confirmation sur un deuxième prélévement. Dans l'étude, deux patientes présentent une GAJ ≥ 1,26g/l en post partum : une dans G1 (1.35 g/L) et une dans G2 (1.38 g/l), mais nous ne disposons pas du prélévement de contrôle pour attester d'un diabète de type 2.
Il est en outre possible que le diabète de type 2 n'apparaisse qu'après les 18 semaines post partum d'analyse de notre étude.

Les critères de complication des issues fœtales recueillies dans notre étude sont de nature très variée.

Il n'existe pas de différence significative entre les complications fœtales dans les deux groupes. Cependant, il existe une tendance statistique à un risque fœtal accru pour les patientes analysées du groupe G2 (46,9% dans G2 versus 35,1% dans G1 p=0,09). Cette tendance pourrait s'expliquer par un equilibre glycémique plus strict dans G1 que dans G2 via une prise en charge thérapeutique précoce avec plus d'insulinothérapie (52,2% des patientes sous insuline dans G1 versus 32,5% dans G2, p<0,001) et une moindre prise de poids pendant la grossesse dans le groupe G1 (6,82Kg dans G1 versus 9,03Kg dans G2, p=0,006).

Un meilleur équilibre glycémique des DG précoces a d'ailleurs été objectivé par Anne Vambergue dans son étude Lilloise (52): l 'HbA1c moyenne des DG précoces était 5,1+/- 0,4 contre 5,3+/- 0,5 pour les DG tardifs (p< 0,001) avec HbA1c ≥ 6% chez 2,3% des DG précoces contre 6,5% des DG tardifs (p<0,05).

Cependant, le bénéfice du dépistage et du traitement avant 24SA du DG précoce sur les complications fœtales ne peut pas être affirmé par notre étude et est actuellement très débattu dans la littérature.

Nos résultats vont dans le sens de la littérature actuelle concernant l'absence de différence concernant la macrosomie fœtale et la dystocie des épaules dans les deux groupes.

En effet , D Simmons (54) ne montre pas de différence significative entre DG précoce et DG tardif concernant la macrosomie (RR= 1,05 (0,77-1,41)) ni la dystocie des épaules (RR= 1,76 (0,96-3,24).

Anne Vambergue (52) montre elle aussi une incidence de macrosomie non différente dans son groupe DG précoce (17,7%) et DG tardif (17,2%), mais par contre met en évidence plus de dystocies des épaules dans le groupe DG tardif (3,2% versus 2% p < 0,05). Ces résultats sont quelque peu discordants si l'on considère que la dystocie des épaules est souvent associée à une macrosomie fœtale, mais ils pourraient s'expliquer par d'autres facteurs et en particulier par des pratiques obstetricales indépendantes du poids fœtal.

Concernant l'accouchement, notre étude montre un taux plus important de césariennes et de déclenchements dans G1 que dans G2 (31,6% de césariennes dans G1 versus 16% dans G2 p<0,001 ; 38% de déclenchement dans G1 versus 25% de déclenchement dans G2 p=0,049).

Il s'agit vraisemblablement de césariennes en urgence car le nombre de césariennes programmées n'est pas différent dans les deux groupes. Cela traduit peut être l'existence de complications materno-fœtales non comptabilisées ici, telle qu'une souffrance fœtale, mais on ne peut exclure des habitudes obstétricales locales.

Cela n'est en tout ca pas lié au poids de naissance du bébé, ni à un échec de déclenchement, ni au terme de la grossesse, ni aux antécédants de césarienne puisque ces critères ne sont pas différents dans les deux groupes.

8.3 Forces de l'étude :

Notre étude est la première étude française qui étudie le métabolisme glucidique maternel en post partum immédiat avec les critères diagnostiques de DG précoces et tardifs de l'IADPSG. Elle apporte de nouvelles connaissances pour optimiser le suivi des mères ayant présenté un DG précoce.

Grâce à un grand nombre de rappels téléphoniques, l'HGPO post partum a pu être réalisée chez plus de la moitié des patientes (54,6% de la population totale de l'étude).

C'est un essai clinique prospectif , multicentrique bien mené apportant un haut niveau de preuve scientifique.

Le nombre de patientes incluses est important (500), le nombre de sujets à inclure est respecté ce qui assure une puissance statistique satisfaisante.

8.4 Limites de l'étude

La principale limite de l'étude est un biais de perdues de vue important : la population analysée n'est pas comparable à la population totale de l'étude. Il y a 146 patientes dans G1 (soit 41% de G1) et 51 patientes dans G2 (soit 35% de G2) qui n'ont pas pû êtres analysées car perdues de vue.

C'est surtout après l'accouchement que le nombre de perdues de vues à été important (139 dans G1 et 51 dans G2), vraisemblablement du fait de la réticence à réaliser l'HGPO (mal tolérée, manque de temps avec le bébé en bas âge, douleur à la prise de sang…), de la peur d'avoir une anomalie de la tolérance glucidique ou du désintêret de l'étude après la naissance du bébé.

Les patientes non analysées sont moins observantes, plus jeunes et présentent un profil métabolique et obstétrique à plus haut risque que la population analysée : prise de poids plus importante pendant la grossesse, moins d'insulinothérapie, plus d'antécédant de macrosomie, plus d'échec du déclenchement .

De ce fait, le nombre d'anomalies du métabolisme glucidique en post partum a probablement été sous estimé, notamment dans le groupe G1 puisque la proportion de perdues de vue est un peu plus importante que dans G2.

8.5 Applications

Concernant le pronostic maternel, notre étude montre que le DG précoce confère un risque métabolique à court terme similaire au DG tardif, évalué à environ 20%.

La littérature montre qu'environ 50% des DG précoces ne persistent pas après 24SA, nous les appellerons ici « DG précoces transitoires », définis par une GAJ ≥ 0,92g/l avant 24 SA mais une HGPO normale entre 24 et 28SA.

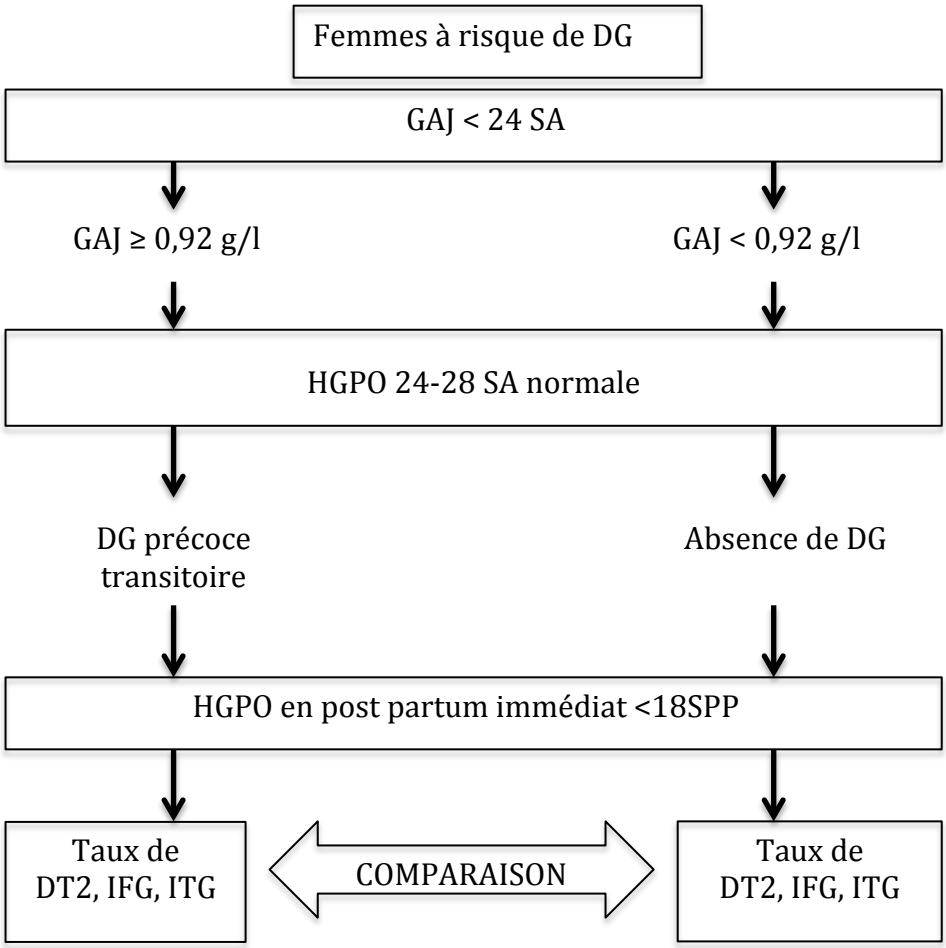
Le dépistage avant 24SA semble donc important pour ne pas passer à côté des femmes qui présentent un DG précoce transitoire et qui présenteraient un risque métabolique accru en post partum.

Cela valide donc la réalisation du dépistage du DG précoce sur facteurs de risque avant 24 SA , le seuil de glycémie à jeun ≥ 0,92g/l et la réalisation d'une HGPO dans le post partum immédiat chez ces femmes pour dépister le DT2, l'ITG et l'IFG.

Une prise en charge précoce dans le post partum permettrait alors d'améliorer le pronostic maternel à long terme ; ceci entrainerait un bénéfice non négligeable en terme de Santé Publique.

L'hypothèse de la supériorité du dépistage actuel (GAJ avant 24SA, puis si négativité HGPO entre 24 et 28SA) par rapport au dépistage tardif seul (uniquement HGPO entre 24 et 28SA) serait démontrée si le DG précoce transitoire conférait un risque augmenté d'anomalie glucidique en post partum immédiat chez la mère par rapport aux femmes sans DG.

Seule une nouvelle étude clinique pourrait permettre d'étudier cette hypothèse en effectuant une GAJ avant 24 SA et une HGPO entre 24 et 28SA à des femmes à risque de DG. Il faudrait ensuite effectuer une HGPO post partum avant 18 SPP pour comparer les anomalies du métabolisme glucidique en post partum immédiat entre les DG précoces transitoires et les femmes ne présentant pas de DG.



Concernant le pronostic fœtal : Notre étude ne montre pas de différence entre les complications fœtales du DG précoce et du DG tardif, ce qui va dans le sens de la littérature actuelle. Cependant, notre étude n'a pas été élaborée pour pouvoir répondre à cette question, les complications fœtales n'étant que des critères de jugements secondaires.

D'autres essais cliniques de grande ampleur sont donc nécessaires pour évaluer le bénéfice d'un dépistage et d'un traitement avant 24 SA pour le DG précoce sur le pronostic materno-fœtal.

C'est l'objet du PHRC 17-0085 LEMA-GDM : il s'agit d'un essai clinique randomisé multicentrique français qui compare les complications materno-foetales du DG précoce (macrosomie, hypoglycémie néonatale, dystocie des épaules, traumatismes de naissance et/ou césarienne) selon que le traitement (diététique et insulinothérapie) est commencé avant ou après 24SA. Ce PHRC est actuellement en cours dans 31 centres en France.

Le travail présenté ici, bien que comportant certaines limites, constitue une étape dans l'amélioration des connaissances du diabète gestationnel précoce.

9. BIBLIOGRAPHIE

(1) M Alsahli, JE Gerich. Normal Glucose Physiology .2nd ed. New York: Luciano Martini ;2014, p 72-86. (Encyclopedia of Endocrine Diseases;Vol 1)

(2) Gerich JE. Control of glycaemia. Baillieres Clin Endocrinol Metab. 1993 Jul;7(3):551-86.

(3) Shepherd PR, Kahn BB. Glucose transporters and insulin action-implications for insulin resistance and diabetes mellitus. N Engl J Med. 1999 Jul 22;341(4):248-57.

(4) Mills JL, Jovanovic L, Knopp R, et al. Physiological reduction in fasting plasma glucose concentration in the first trimester of normalpregnancy: the diabetes in early pregnancy study. Metabolism. 1998 Sep;47(9):1140-4.

(5) Drouin P, Blickle JF, Charbonnel B, et al. Diagnosis and classification of diabetes mellitus: the new criteria. Diabetes Metab. 1999 Mar;25(1):72-83.

(6) The World Health Organization guideline 2013. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy. Available:http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85975/1/WHO_NMH_MND_13.2_eng.pdf.

(7) International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on thediagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. Diabetes Care. 2010 Mar;33(3):676-82.

(8) Catalano PM. Trying to understand gestational diabetes. Diabet Med. 2014 Mar;31(3):273-81.

(9) Metzger BE, Coustan DR. Summary and Recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Available : http://journal.diabetes.org/diabetescare/supplement298/B161.htm

(10) O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. Diabetes. 1964 May-Jun;13:278-85.

(11) Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol. 1982 Dec 1;144(7):768-73.

(12) HAPO Study Cooperative Research Group, et al.
Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med. 2008 May 8;358(19):1991-2002.

(13) Recommandations officielles CNGOF 2010. Extrait des Mises à jour en Gynécologie et Obstétrique Publié le 10 décembre 2010. Disponible : http://www.cngof.net/Journees-CNGOF/MAJ-GO/RPC/RPC_INFERTILITE_2010.pdf

(14) Saccone G, Caissutti C, Khalifeh A, et al.
One step versus two step approach for gestational diabetes screening: systematic review andmeta-analysis of the randomized trials. J Matern Fetal Neonatal Med. 2017 Dec 3:1-9.

(15) Brown FM, Wyckoff J. Application of One-Step IADPSG Versus Two-Step Diagnostic Criteria for Gestational Diabetes in
the Real World: Impact on Health Services, Clinical Care, and Outcomes. Curr Diab Rep. 2017 Aug 10;17(10):85.

(16) Billionnet C, Mitanchez D, Weill A, et al.
Gestational diabetes and adverse perinatal outcomes from 716,152 births in France in 2012. Diabetologia. 2017 Apr;60(4):636-644.

(17) Vendittelli F, Rivière O, Crenn-Hébert C, et al.
Audipog perinatal network. Part 1: principal perinatal health indicators, 2004-2005. Gynecol Obstet Fertil. 2008 Nov;36(11):1091-100.

(18) Taillard V, Guedj AM, Guillet J, et al. Prévalences du dépistage et du diabète gestationnel après la publication des recommandations nationales de la Société française de diabétologie [abstract] Diabetes Metab 2013, 39, A35.
Available : https://www.em-consulte.com/showarticlefile/800867/main.pdf

(19) Wery E, Vambergue A, Le Goueff F, et al. Impact of
the new screening criteria on the gestational diabetes prevalence

J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2014 Apr;43(4):307-13.

(20) Sacks DA, Hadden DR, Maresh M, et al.
Frequency of gestational diabetes mellitus at collaborating centers based on IADPSG c onsensuspanel-recommended criteria: the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. Diabetes Care. 2012 Mar;35(3):526-8.

(21) Eades CE, Cameron DM, Evans JMM. Prevalence of gestational diabetes mellitus in Europe: A meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract. 2017 Jul;129:173-181.

(22) Seshiah V, Balaji V, Shah SN, et al. Diagnosis of gestational diabetes mellitus in the community. J Assoc Physicians India. 2012;60:15–7.

(23) Agarwal MM, Dhatt GS, Othman Y. Gestational diabetes: differences between the current international diagnostic criteria and implications of switching to IADPSG. J Diabetes Complications. 2015 May-Jun;29(4):544-9.

(24) Qin JZ, Pang LH, Li MJ, et al. Obstetric complications in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review andmeta-analysis. Reprod Biol Endocrinol. 2013 Jun 26;11:56.

(25) Hu L, Zhang Y, Wang X, et al. Maternal Vitamin D Status and Risk of Gestational Diabetes: a Meta-Analysis. Cell Physiol Biochem. 2018;45(1):291-300.

(26) Lu M, Xu Y, Lv L, et al. Association between vitamin D status and the risk of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. Arch Gynecol Obstet. 2016 May;293(5):959-66.

(27) Song Y, Chou EL, Baecker A, et al. Endocrine disrupting chemicals, risk of type 2 diabetes, and diabetes related metabolic traits: A systematic review and metaanalysis. J Diabetes 2016;8(4):516–32 .

(28) Shapiro GD, Dodds L, Arbuckle TE, et al. Exposure to phthalates, bisphenol A and metals in pregnancy and
the association with impairedglucose tolerance and gestational diabetes mellitus: The MIREC study. Environ Int. 2015 Oct;83:63-71.

(29) Jaskolka D, Retnakaran R, Zinman B, et al. Sex of
the baby and risk of gestational diabetes mellitus in the mother:
a systematic review andmeta-analysis. Diabetologia. 2015 Nov;58(11):2469-75.

(30) Bassols J, Serino M, Carreras-Badosa G, et al.
Gestational diabetes is associated with changes in placental microbiota and microbiom e. Pediatr Res. 2016 Dec;80(6):777-784.

(31) Zheng J, Xiao X, Zhang Q, et al.
The Placental Microbiota Is Altered among Subjects with Gestational Diabetes Mellitu s: A PilotStudy. Front Physiol. 2017 Sep 6;8:675.

(32) Mokkala K, Houttu N, Vahlberg T, et al.
Gut microbiota aberrations precede diagnosis of gestational diabetes mellitus. Acta Diabetol. 2017 Dec;54(12):1147-1149.

(33) Rosenstein MG, Cheng YW, Snowden JM, et al. The risk of stillbirth and infant death stratified by gestational age in women with gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol. 2012 Apr;206(4):309.e1-7.

(34) Song C, Lyu Y, Li C, et al.
Long-term risk of diabetes in women at varying durations after gestational diabetes: a systematicreview and meta-analysis with more than 2 million women. Obes Rev. 2018 Mar;19(3):421-429.

(35) Xu Y, Shen S, Sun L, et al. Metabolic syndrome risk after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2014 Jan 31;9(1):e87863.

(36) Retnakaran R, Shah BR. Role of Type 2 Diabetes in Determining Retinal, Renal, and Cardiovascular Outcomes in WomenWith Previous Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 2017 Jan;40(1):101-108.

(37) Hakanen T, Saha MT, Salo MK, et al.
Mothers with gestational diabetes are more likely to give birth to children who experie nce earlyweight problems. Acta Paediatr. 2016 Oct;105(10):1166-72.

(38) Kawasaki M, Arata N, Miyazaki C, et al.
Obesity and abnormal glucose tolerance in offspring of diabetic mothers:
A systematic reviewand meta-analysis. PLoS One. 2018 Jan 12;13(1):e0190676.

(39) Connolly N, Anixt J, Manning P, et al.
Maternal metabolic risk factors for autism spectrum disorder-
An analysis of electronic medicalrecords and linked birth data.

Autism Res. 2016 Aug;9(8):829-37

(40) Daraki V, Roumeliotaki T, Koutra K, et al.
Effect of parental obesity and gestational diabetes on child neuropsychological and be havioraldevelopment at 4 years of age: the Rhea mother-child cohort, Crete, Greece. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2017 Jun;26(6):703-714.

(41) Cai S, Qiu A, Broekman BF, GUSTO study group, et al.
The Influence of Gestational Diabetes on Neurodevelopment of Children in the First Two Years ofLife: A Prospective Study. PLoS One. 2016 Sep 7;11(9):e0162113

(42) Guedj AM. When should screening be performed for gestational diabetes? Diabetes Metab. 2010 Dec;36(6 Pt 2):652-7.
(43) Pettitt DJ, Baird HR, Aleck KA, et al.
Excessive obesity in offspring of Pima Indian women with diabetes during pregnancy. N Engl J Med. 1983 Feb 3;308(5):242-5.

(44) Pettitt DJ, Aleck KA, Baird HR, et al.
Congenital susceptibility to NIDDM. Role of intrauterine environment. Diabetes. 1988 May;37(5):622-8.

(45) Zhu WW, Yang HX, Wei YM, et al. Evaluation of
the value of fasting plasma glucose in the first prenatal visit to diagnose gestational diabetes mellitus in china. Diabetes Care. 2013 Mar;36(3):586-90.

(46) Corrado F, D'Anna R, Cannata ML, et al. Correspondence between first-trimester fasting glycaemia,and oral glucose tolerance test ingestational diabetes diagn osis. Diabetes Metab. 2012 Nov;38(5):458-61.

(47) Yeral MI, Ozgu-Erdinc AS, Uygur D, et al.
Prediction of gestational diabetes mellitus in
the first trimester, comparison of fasting plasmaglucose, two-step and one-step methods: a prospective randomized controlled trial. Endocrine. 2014 Aug;46(3):512-8.

(48) McIntyre HD, Sacks DA, Barbour LA, et al. Issues With
the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Early Pregnancy. Diabetes Care. 2016 Jan;39(1):53-4.

(49) Hughes RC, Moore MP, Gullam JE, et al. An early pregnancy HbA1c ≥5.9% (41 mmol/mol) is optimal for detecting diabetes and identifies women at increased risk of adverse pregnancy outcomes. Diabetes Care. 2014 Nov;37(11):2953-9.

(50) Cosson E, Carbillon L, Valensi P. High Fasting Plasma Glucose during Early Pregnancy: A Review about Early Gestational Diabetes Mellitus.
J Diabetes Res. 2017;2017:8921712.

(51) Cosson E, Vicaut E, Sandre-Banon D, et al. Early screening for gestational diabetes mellitus is not associated with improved pregnancy outcomes: an observational study including 9795 women. Diabetes Metab. 2018 Nov 28. pii: S1262-3636(18)30221-0. [Epub ahead of print]

(52) Vambergue A, Raynaud A, Caron A, et al. Diabète gestationnel précoce Versus diabète gestationnel tardif : analyse des issues de grossesses dans une cohorte de 2948 patientes [abstract]. Available : http://www.sfdiabete.org/abstract-mediatheque?mediald=41757&channel=41666.

EASD 2018 presentation [online]. Available :
https://www.easd.org/virtualmeeting/home.html - !resources/early-onset-gestational-diabetes-compared-to-late-gestational-diabetes-maternal-characteristics-and-obstetrical-outcomes-in-a-french-cohort-of-2948-patients

(53) Sweeting AN, Ross GP, Hyett J, et al.
Gestational Diabetes Mellitus in Early Pregnancy: Evidence for Poor Pregnancy Outco mesDespite Treatment. Diabetes Care. 2016 Jan;39(1):75-81.

(54) Immanuel J, Simmons D. Screening and Treatment for Early-
Onset Gestational Diabetes Mellitus: a Systematic Review andMeta-analysis. Curr Diab Rep. 2017 Oct 2;17(11):115.

(55) Rayanagoudar G, Hashi AA, Zamora J, et al.
Quantification of the type 2 diabetes risk in women with gestational diabetes:
a systematic reviewand meta-analysis of 95,750 women. Diabetologia. 2016 Jul;59(7):1403-1411.

(56) Langer O, Levy J, Brustman L, et al. Glycemic control in gestational
diabetes mellitus--how tight is tight enough: small for gestational
age versus large for gestational age? Am J Obstet Gynecol. 1989 Sep;161(3):646-53.

(57) Goueslard K, Cottenet J , Mariet AS, et al.
Early screening for type 2 diabetes following gestational diabetes mellitus in France: h ardly anyimpact of the 2010 guidelines.

Acta Diabetol. 2017 Jul;54(7):645-651.

(58) Schaefer-Graf UM, Klavehn S, Hartmann R, et al. How do
we reduce the number of cases of missed postpartum diabetes in women with recent gestational diabetes mellitus? Diabetes Care. 2009 Nov;32(11):1960-4.

(59) Kitzmiller JL, Dang-Kilduff L, Taslimi MM. Gestational diabetes after delivery.
Short-term management and long-term risks. Diabetes Care. 2007 Jul;30 Suppl 2:S225-35.

(60) Schaefer-Graf UM, Buchanan TA, Xiang AH, et al. Clinical predictors for
a high risk for the development of diabetes mellitus in the early puerperium
in women with recent gestational diabetes mellitus. Am J Obstet Gynecol. 2002 Apr;186(4):751-6.

(61) Schaefer-Graf UM, Klavehn S, Hartmann R, et al. How do
we reduce the number of cases of missed postpartum diabetes in women with recentge stational diabetes mellitus? Diabetes Care. 2009 Nov;32(11):1960-4.

SERMENT

- *En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.*

- *Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*

- *Admis (e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*

- *Respectueux (se) et reconnaissant (e) envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert (e) d'opprobre et méprisé (e) de mes confrères si j'y manque.*

RESUME

Introduction. Le diabète gestationnel (DG) précoce se diagnostique avant 24SA par une glycémie à jeun (GAJ)≥ 0,92g/l ; le DG tardif entre 24 et 28 SA par HGPO (T0≥ 0,92 g/l, T60 ≥1,80 g/l et/ou T120mn ≥1,53g/l) .
Le DG précoce semble entrainer plus de complications materno-fœtales que le DG tardif mais sa prise en charge est débattue car le seuil de GAJ a été fixé arbitrairement, que 50% des DG précoces ne semblent pas persister après 24SA et que le métabolisme glucidique en post-partum après un DG précoce est mal connu.

Matériels et Méthodes. Etude prospective, multicentrique chez des femmes atteintes de DG. Le groupe G1 représente les DG précoces ; le groupe G2 les DG tardifs. L'intervention était identique dans les deux groupes avec une HGPO à 1-18 semaines post-partum.

Résultats. 500 patientes étaient analysées dont 273 patientes ayant réalisé l'HGPO en post-partum : 192 patientes G1 et 81 patientes G2 .
Il n'y avait pas de différence significative entre les taux tout confondus d'anomalies du métabolisme glucidique en post-partum dans les deux groupes (Diabète, Intolérance au glucose et GAJ anomale) : 48/192 (25%) dans G1 contre 17/81 (21%) dans G2, p=0,58.

Discussion-conclusion. Le taux de détection d'anomalies du métabolisme glucidique en post-partum immédiat est aussi important en cas de DG précoce que de DG tardif. Ceci permet de valider, en partie, la réalisation de la GAJ avant 24 SA et le seuil de 0,92 g/l. Cependant des études plus larges sur les complications fœtales sont nécessaires.

Mots Clefs : Diabète gestationnel précoce ; Glycémie à jeun ; Post-partum ; Diabète ; Intolérance au Glucose ; Glycémie à jeun anormale.