

UNIVERSITE DE NANTES  
FACULTE DE PHARMACIE

---

Année 2012

N° 041

THESE

pour le

DIPLÔME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

LEYRAT-SAVIN Antoine

*Présentée et soutenue publiquement le 25 juin 2012*

LE DIABETE GESTATIONNEL : NOUVELLES  
RECOMMANDATIONS 2012

**Président** : Mr Alain PINEAU, doyen de l'UFR de pharmacie de Nantes

**Directeur de thèse** : Mr Paul BARRIERE, professeur des universités

**Membre du jury** : Mme Agnès COLOMBEL, endocrinologue, CHU de Nantes

## SOMMAIRE

<b>Table des figures .....</b>	<b>5</b>
<b>Table des tableaux .....</b>	<b>6</b>
<b>Abréviations .....</b>	<b>7</b>
<b>Introduction .....</b>	<b>8</b>
<b>I) La définition du diabète gestationnel .....</b>	<b>8</b>
<b>II) L'épidémiologie .....</b>	<b>9</b>
1°) Le diabète .....	9
2°) L'obésité.....	10
3°) La natalité en France .....	11
4°) Le diabète gestationnel.....	11
a) La prévalence .....	12
b) L'augmentation de la prévalence avec le temps .....	12
5°) Les facteurs de risque de diabète gestationnel .....	13
a) L'âge .....	13
b) L'ethnie .....	13
c) Le surpoids et l'obésité .....	13
d) Les antécédents personnels .....	14
e) Les antécédents familiaux de diabète de type 2 .....	14
<b>III) La physiopathologie du diabète gestationnel.....</b>	<b>14</b>
1°) Les anomalies de l'insulinosécrétion .....	15
2°) L'insulinorésistance.....	16
a) Les variations de la liaison de l'insuline à son récepteur.....	16
b) Les anomalies de la cascade de signalisation intracellulaire .....	17
c) Les anomalies de l'action périphérique de l'insuline au niveau du tissu adipeux, du muscle squelettique et du foie .....	17

3°) Les facteurs modulateurs de l'insulinorésistance et de l'insulinosécrétion .....	17
a) Les facteurs hormonaux .....	17
b) Le rôle des cytokines .....	19
c) Le rôle des acides gras libres.....	19
d) Les prédispositions génétiques .....	19
<b>IV) Les complications.....</b>	<b>20</b>
1°) Les complications fœtales et néonatales .....	20
<u>A - A court terme :</u> .....	20
a) La macrosomie .....	20
b) Les malformations .....	21
c) La souffrance fœtale.....	22
d) La mort fœtale.....	22
e) La détresse respiratoire.....	22
f) Les complications métaboliques néonatales .....	22
g) La prématurité.....	24
<u>B - A long terme :</u> .....	24
a) Le diabète .....	24
b) L'obésité et le syndrome métabolique .....	24
2°) Les complications maternelles .....	24
<u>A - A court terme :</u> .....	24
a) L'hypertension artérielle gravidique et la pré-éclampsie.....	24
b) La césarienne .....	25
c) Les traumatismes obstétricaux .....	25
d) Les infections urinaires et les pyélonéphrites .....	25
<u>B - A long terme :</u> .....	26
a) Le diabète de type 2 .....	26
<b>V) Le dépistage .....</b>	<b>27</b>
1°) L'étude Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO).....	27
a) La méthode des analyses statistiques .....	28
b) Les résultats .....	29
2°) Le Consensus International Association of Diabetes Pregnancy Study Group (IADPSG)	
.....	32
a) La méthode.....	32

b) Les recommandations de l'IADPSG.....	33
3°) Les recommandations françaises.....	35
4°) Les méthodes alternatives .....	37
a) La glycémie veineuse à jeun .....	37
b) L'hémoglobine glyquée et la fructosamine.....	37
c) La glycosurie .....	38
<b>VI) Le traitement.....</b>	<b>39</b>
1°) Les études interventionnelles .....	39
2°) Les objectifs et la surveillance glycémique capillaire.....	41
3°) Les règles hygiéno-diététiques .....	41
4°) L'activité physique .....	42
5°) L'insulinothérapie .....	42
a) Les insulines d'action rapide.....	42
b) Les insulines semi-lentes et lentes .....	42
6°) Les antidiabétiques oraux .....	44
a) Le glibenclamide .....	44
b) La metformine.....	44
7°) La prise en charge obstétricale .....	45
a) La prise en charge classique.....	46
b) La prise en charge spécifique.....	46
<b>VII) Discussion.....</b>	<b>48</b>
1°) La prévalence .....	48
2°) Le dépistage.....	49
3°) La prise en charge thérapeutique.....	50
<b>Conclusion.....</b>	<b>52</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>53</b>

## Table des figures

<i>Figure 1 : les prévisions du diabète dans le monde (2) .....</i>	<i>8</i>
<i>Figure 2 : la prévalence du diabète en fonction de l'âge et du sexe (régime général d'assurance maladie, 2007) .....</i>	<i>8</i>
<i>Figure 3 : la répartition de la population en fonction de l'IMC (ObEpi, 2009) .....</i>	<i>9</i>
<i>Figure 4 : les modifications métaboliques au cours de la grossesse (Sanofi, 2011) .....</i>	<i>15</i>
<i>Figure 5 : la sécrétion insuliniq ue au cours de la grossesse (Sanofi, 2011) .....</i>	<i>15</i>
<i>Figure 6 : les mécanismes responsables de l'insulinorésistance .....</i>	<i>17</i>
<i>Figure 7 : la relation entre la glycémie maternelle et la morbidité materno-fœtale .....</i>	<i>30</i>
<i>Figure 8 : les recommandations de l'IADPSG de dépistage du diabète gestationnel .....</i>	<i>35</i>
<i>Figure 9 : les recommandations françaises de dépistage du diabète gestationnel .....</i>	<i>37</i>
<i>Figure 10 : les profils cinétiques de l'insuline NPH et de l'insuline glargine (pharmacomedicale.org, 2004) .....</i>	<i>43</i>
<i>Figure 11: le diagramme de synthèse du dépistage du diabète gestationnel .....</i>	<i>47</i>

## Table des tableaux

<i>Tableau I : la classification de l'état nutritionnel en fonction de l'IMC (OMS, 2010).....</i>	<i>10</i>
<i>Tableau II : la prévalence de l'obésité (ENNS, 2006) .....</i>	<i>11</i>
<i>Tableau III : Les odds ratio ajustés de la relation entre l'hyperglycémie maternelle et les complications materno-fœtales (étude HAPO, 2008).....</i>	<i>31</i>
<i>Tableau IV : la relation entre l'anthropométrie néonatale et la concentration du peptide C (étude HAPO, 2008).....</i>	<i>32</i>
<i>Tableau V: les seuils glycémiques diagnostiques du diabète gestationnel (DG) avec un sur-risque de 75% et la prévalence cumulée de diabète gestationnel (étude HAPO, 2008) ...</i>	<i>32</i>
<i>Tableau VI : la comparaison de la sélectivité et de la pertinence des seuils glycémiques (IADPSG, 2008) .....</i>	<i>33</i>
<i>Tableau VII : le résumé des deux études interventionnelles (54, 55) .....</i>	<i>40</i>

Mis en forme : Police :12 pt

## **Abréviations**

ADA : american diabetes association

ADO : antidiabétiques oraux

AMM : autorisation de mise sur le marché

CBG : cortisol binding globulin

CHU : centre hospitalier universitaire

CNGOF : collège national des gynécologues et obstétriciens français

DG : diabète gestationnel

DT2 : diabète de type 2

ENNS : étude nationale nutrition santé

FDR : facteur de risque

GAJ : glycémie a jeun

GH : hormone de croissance

HAPO : hyperglycemia and pregnancy outcome

HAS : haute autorité de santé

HGPO : hyperglycémie provoquée par voie orale

hPGH : hormone de croissance placentaire

hPL : hormone placentaire lactogène

HTA : hypertension artérielle

IADPSG : international association of diabetes pregnancy study group

IGF : insulin growth factor

IMC : indice de masse corporelle

InVS : institut national de veille sanitaire

IRS : insulin receptor substrate

NDDG : national diabetes data group

OMS : organisation mondiale de la santé

OR : odds ratio

RCF : rythme cardiaque fœtal

RHD : règles hygiéno-diététiques

RR : risque relatif

SA : semaines d'aménorrhée

TNF $\alpha$  : tumor necrosis factor  $\alpha$

## Introduction

La problématique du diabète gestationnel est telle que les stratégies de dépistage et de diagnostic du diabète gestationnel ont longtemps fait l'objet de critiques, et que les pratiques cliniques de dépistage sont restées très hétérogènes tant au niveau national qu'international.

En raison des nouvelles données issues des résultats de l'étude HAPO et de la volonté internationale d'uniformiser les critères, des experts se sont concertés. Ainsi, en mars 2010, l'International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) a émis des recommandations relatives aux nouvelles méthodes diagnostiques du diabète gestationnel, en prévoyant une certaine liberté d'action, notamment en matière de dépistage ciblé ou systématique.

En décembre 2010, la Société francophone du diabète et le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) ont publié un référentiel sur les modalités de dépistage et de diagnostic du diabète gestationnel.

Notre travail consiste à comprendre les nouvelles recommandations de dépistage et de diagnostic du diabète gestationnel, les conséquences qu'elles entraînent et les avancées récentes dans la prise en charge du diabète gestationnel.

### I) La définition du diabète gestationnel

Le diabète gestationnel est défini par l'[organisation mondiale de la santé \(OMS\)](#) comme un « trouble de la tolérance glucidique conduisant à une hyperglycémie de sévérité variable, débutant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse, quel que soit le traitement nécessaire et l'évolution dans le post-partum » (1).

Cette définition ne permet cependant pas de différencier deux entités différentes :

- Une anomalie de la tolérance glucidique transitoire qui apparaît au cours du deuxième trimestre de la grossesse se normalisant en post-partum ;
- Un diabète antérieur à la grossesse découvert au cours de celle-ci, ne régressant pas en post-partum. Il s'agit, le plus souvent, d'un diabète de type 2.

Ces deux pathologies sont liées par une physiopathologie et des facteurs de risque communs.

## II) L'épidémiologie

### 1°) Le diabète

Le diabète et les troubles de la tolérance glucidique concernent une part croissante de la population mondiale. Le nombre d'adultes atteints de diabète dans le monde, en 2011, est estimé à 366,2 millions (pour une population mondiale estimée de 4,4 milliards d'adultes âgés de 20 à 79 ans), soit 8,3% des adultes. Ce chiffre est plus élevé que l'estimation publiée par l'OMS, qui indiquait qu'en 2008, 346 millions de personnes ( $\geq 25$  ans) seraient atteintes de diabète dans le monde (2). Cet écart est expliqué par des données plus précises d'enquêtes de population en Chine, en Afrique et au Moyen-Orient. Les experts prédisent près de 552 millions d'adultes atteints de diabète en 2030, une augmentation attendue de plus de 50% dans les 20 prochaines années.

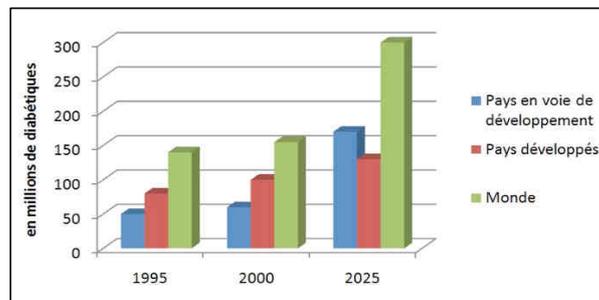


Figure 1 : les prévisions du diabète dans le monde (2)

Parmi les diabétiques, 6% sont des hommes et 4,6% des femmes. La prévalence du diabète augmente avec l'âge passant de 0,6% entre 18 et 24 ans à 12,8% à partir de 65 ans. Si globalement les hommes sont plus touchés par le diabète que les femmes, des différences sont notables selon les tranches d'âge.

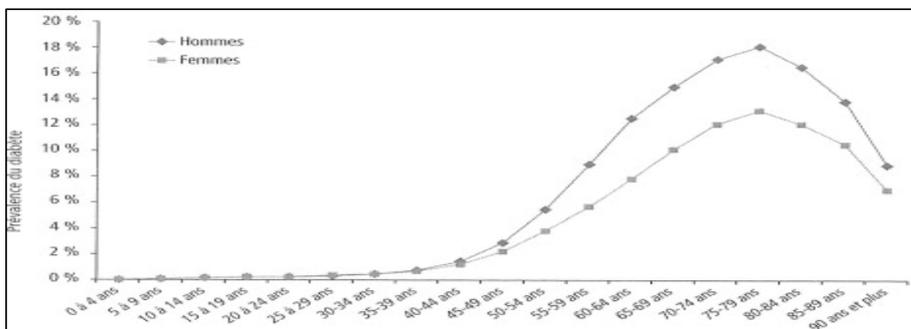


Figure 2 : la prévalence du diabète en fonction de l'âge et du sexe (régime général d'assurance maladie, 2007)

Ainsi, la prévalence du diabète est la même dans les deux sexes avant 45 ans, elle augmente par la suite, sensiblement plus chez les hommes.

## 2°) L'obésité

D'après l'étude ObEpi (3), faite sur 12 ans, le poids moyen des Français a augmenté de 3,1 kg (72 kg en 2009) alors que leur taille moyenne a progressé de 0,5 cm (168,5 cm). Ainsi, l'indice de masse corporelle (IMC) a progressé de 1 kg/m<sup>2</sup>, passant de 24,3 kg/m<sup>2</sup> en 1997 à 25,3 kg/m<sup>2</sup> en 2009. Leur tour de taille moyen a lui aussi augmenté de 4,7 cm, passant de 85,2 cm à 89,9 cm.

Classification	IMC (kg/m <sup>2</sup> )
Maigreur	< 18,5
Normal	de 18,5 à 24,9
Surpoids	de 25 à 29,9
Obésité modérée	de 30 à 34,9
Obésité sévère	de 35 à 40
Obésité massive	> 40

Tableau I : la classification de l'état nutritionnel en fonction de l'IMC (OMS, 2010)

En 2009, 14,5% des Français sont obèses (contre 8,5% en 1997) et 31,9% sont en surpoids (contre 29,8% en 1997). Si la prévalence de la population en surpoids est relativement stable, celle de l'obésité continue de progresser. Cette augmentation est d'environ 0,5% par an. La prévalence de l'obésité est plus importante chez les femmes (15,1%) que chez les hommes (13,9%) et à l'inverse la prévalence du surpoids est plus importante (38,5%), chez les hommes que chez les femmes (26%). La progression de l'obésité plus augmentée chez les femmes (+81,9%) que chez les hommes (+57,9%).

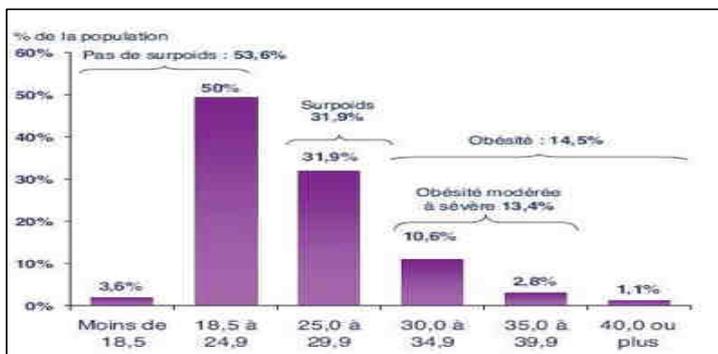


Figure 3 : la répartition de la population en fonction de l'IMC (ObEpi, 2009)

En extrapolant ces résultats à l'ensemble de la population adulte, il y aurait en France environ 6,5 millions d'adultes obèses, dont environ 3 millions de nouveaux obèses depuis 12 ans.

D'après les données de l'Etude Nationale Nutrition Santé (ENNS) de 2006, la prévalence de l'obésité modérée est de 12,5% chez les adultes. Celle de l'obésité sévère est de 3,4% et la prévalence de l'obésité massive est de 1,0%.

Classification	Homme	Femme
Obésité modérée	12,9%	12,1%
Obésité sévère	2,5%	4,2%
Obésité massive	1%	1,2%

Tableau II. : la prévalence de l'obésité (ENNS, 2006)

Dans cette population, 5,4% des adultes de plus de 18 ans seraient traités pour un diabète avec 0,6% de diabétiques de type 1 et 4,8% de diabétiques de type 2.

### 3°) La natalité en France

D'après les données de l'InVS, nous recensons en France 827 000 naissances par an en 2011, soit un taux de fécondité supérieur à 2 enfants par femme (4). L'âge moyen des femmes lors de l'accouchement est de 30,1 ans ; la majorité des naissances se fait chez des femmes âgées de 25 à 35 ans (70%). Le taux de mortalité maternel est de 9,6 pour 100 000 naissances vivantes, soit 70 à 75 morts par an dont 50% sont évitables.

Elles sont liées aux hémorragies (25%), aux embolies amniotiques (12%), aux thromboembolies veineuses (10%) et aux complications de l'hypertension artérielle (10%). Elles touchent plus volontiers des femmes d'origine étrangère, notamment les patientes d'origine subsaharienne pour des raisons médicales propres (hypertension artérielle avec les complications associées et les infections) mais aussi à cause d'une moindre prise en charge (5).

### 4°) Le diabète gestationnel

L'incidence et la prévalence du diabète gestationnel étaient difficiles à estimer compte tenu d'une absence de standardisation des tests de dépistage utilisés, que ce soit en termes de type de tests ou de seuils glycémiques.

#### a) La prévalence

La prévalence du diabète gestationnel varie, en fonction des études, de 2 à 22% de toutes les grossesses selon les ethnies, le type et le seuil de dépistage utilisé. Plus le seuil diagnostique utilisé est bas, plus le nombre de femmes diagnostiquées est élevé et donc plus la prévalence augmente. En moyenne, elle est plutôt comprise entre 2 et 6%, mais ces valeurs sont plus élevées dans certaines populations (2,8% aux USA, 18,9% en Inde, 22% en Sardaigne) (6).

En France, les registres [Association des Utilisateurs de Dossiers Informatisés en Pédiatrie, Obstétrique et Gynécologie \(AUDIPOG\)](#) ont permis de trouver une prévalence de 3,8% en 2004 et 4,5% en 2005 (7).

#### b) L'augmentation de la prévalence avec le temps

Différentes études, essentiellement américaines et australiennes, ont montré une augmentation de la prévalence du diabète gestationnel au cours du temps comprise, pour les années 1980 et 2000, entre 10% et 127% (8).

Dans une étude américaine, la prévalence est passée de 1,9% en 1989-90 à 4,2% en 2003-2004 ce qui correspond à une augmentation relative de 122% (9). De la même manière, dans une étude Australienne, elle est passée de 3% en 1995 à 4,4% en 2005 (10). Différentes causes sont avancées pour expliquer cette augmentation.

Il existe des problèmes méthodologiques dans certaines études limitant leur interprétation. Au cours du temps, les seuils diagnostics utilisés pour le dépistage du diabète gestationnel se sont modifiés. Ainsi, les critères du National Diabetes Data Group (NDDG) (11) ont été abandonnés au profit des critères de Carpenter et Coustan (12), augmentant le nombre de patientes dépistées et donc la prévalence estimée du diabète gestationnel.

Par ailleurs, certaines sociétés ont recommandé à partir de 1998 le dépistage universel du diabète gestationnel, ce qui peut aussi être responsable d'une augmentation de la prévalence.

L'augmentation de la prévalence du diabète gestationnel est plus importante chez les femmes jeunes (8, 9) ce qui suggère une augmentation de la prévalence des facteurs de risque dans cette population.

Ainsi, l'augmentation majeure de la prévalence de l'obésité dans toutes les populations mondiales, facteur de risque de diabète gestationnel, pourrait expliquer cette augmentation. Ce ne sont cependant que des spéculations car aucune étude n'a étudié clairement l'évolution de l'IMC des patientes porteuses de diabète gestationnel.

Elle peut être liée au vieillissement des femmes enceintes, l'âge étant un des facteurs de risque de survenue du diabète gestationnel. Ainsi, chez les caucasiennes, l'augmentation de 2,2% à 4,2% semble liée à une augmentation des grossesses chez des femmes plus âgées (9). Cependant, cet effet semble ne pas persister après ajustement. Cette augmentation est aussi liée aux disparités ethniques. En effet, la prévalence du diabète gestationnel est plus élevée dans certaines populations (asiatique, noire, hispanique) (6). Ainsi, des variations ethniques dans les populations étudiées pourraient être responsables de cette augmentation. Cependant, cet effet semble ne pas persister après ajustement.

### *5°) Les facteurs de risque de diabète gestationnel*

Les études épidémiologiques ont permis d'individualiser des catégories de femmes à risque de développer un diabète gestationnel.

#### a) L'âge

L'âge maternel est un facteur de risque classique de diabète gestationnel. En effet, les femmes âgées de plus de 24 ans développent 7 à 10 fois plus de diabète gestationnel (13).

Le risque de diabète gestationnel croît de manière linéaire avec l'âge sans qu'il y ait de seuil identifiable.

#### b) L'ethnie

L'origine ethnique des patientes est aussi un facteur de risque. Ainsi les patientes d'origine asiatique, hispanique, africaine, indienne et des îles du Pacifique ont plus de risque de développer un diabète gestationnel (14, 15). Mais l'ethnie n'a été étudiée qu'en association à d'autres facteurs, notamment l'obésité, pour déterminer des populations à risque.

#### c) Le surpoids et l'obésité

L'obésité et le surpoids sont aussi fortement associés au risque de survenue du diabète gestationnel sans qu'il y ait de valeur seuil de poids ou d'IMC pré-conceptionnel. D'après la Nurse Health Study II, cohorte prospective menée sur 14 613 femmes aux antécédents de diabète gestationnel, le surpoids et l'obésité majorent le risque de diabète gestationnel avec des risques relatifs (RR) respectifs de 2,1 et 2,9 (15).

#### d) Les antécédents personnels

Un « antécédent obstétrical notable » a aussi été identifié comme un facteur de risque. Cela regroupe différents événements variables d'une étude à l'autre, tels que les antécédents personnels de diabète gestationnel, d'hypertension artérielle gravidique, de macrosomie, de mort fœtale in utero ou de malformation majeure (14, 15, 16, 17).

Concernant les autres antécédents, dans une étude rétrospective menée sur 18 504 femmes de 1986 à 1997, le risque de développer un diabète gestationnel était de 6,1% en cas d'antécédents de macrosomie et de 16,1% en cas d'antécédent de décès fœtal (16).

#### e) Les antécédents familiaux de diabète de type 2

Les antécédents familiaux au premier degré de diabète de type 2 constituent aussi un facteur de risque de diabète gestationnel. D'après la Nurse Health Study II, le risque de développer un diabète gestationnel en cas d'antécédents familiaux est de 1,68 en analyse multivariée (15). Le risque de survenue de diabète gestationnel varie en fonction de la personne concernée par l'antécédent de diabète de type 2. S'il s'agit de la mère, ce risque est évalué à 3,3; s'il s'agit du père, il est évalué à 3,3; s'il s'agit d'un membre de la fratrie, il est évalué à 7,1 (18).

### III) La physiopathologie du diabète gestationnel

La grossesse est caractérisée par une série d'adaptations métaboliques suite à des modifications hormonales, le but étant de répondre aux besoins énergétiques de la mère et du fœtus. Le métabolisme glucidique de la mère est diminué de 50% et l'insulinosécrétion majorée de 200% pour maintenir son équilibre glycémique. En pratique, le début de grossesse est marqué par une augmentation du tissu adipeux suivi en milieu de grossesse d'une insulino-résistance, le plus souvent associée à une augmentation de la lipolyse.

Cette insulino-résistance s'installe progressivement dès le milieu du deuxième trimestre et s'amplifie tout au long du troisième trimestre. Différents mécanismes sont mis en cause : l'augmentation de l'adiposité maternelle et les effets délétères des hormones placentaires. Cette insulino-résistance est responsable d'une augmentation des glycémies postprandiales. Afin de maintenir la normoglycémie, la sécrétion insuliniq ue est augmentée.

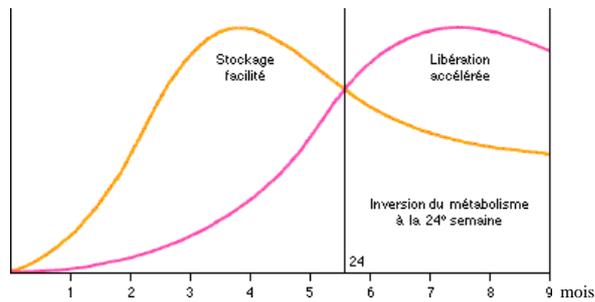


Figure 4 : les modifications métaboliques au cours de la grossesse (Sanofi, 2011)

Le diabète gestationnel est la conséquence probable d'une aggravation de cette insulino-résistance suivi des anomalies de la sécrétion d'insuline (hypoinsulinisme relatif). Cette insulino-pénie tardive serait secondaire à un défaut d'adaptation de la cellule  $\beta$ -pancréatique.

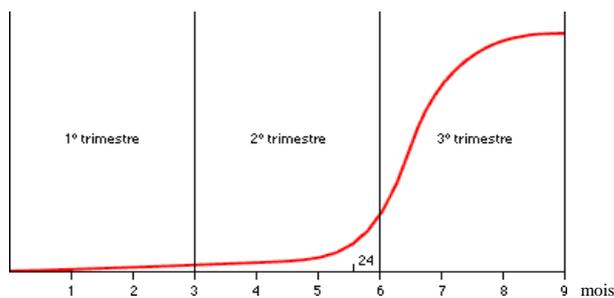


Figure 5 : la sécrétion insulinique au cours de la grossesse (Sanofi, 2011)

### 1°) Les anomalies de l'insulinosécrétion (hyperinsulinisme)

L'insulinémie à jeun augmente progressivement au cours de la grossesse. Ces concentrations plasmatiques sont doublées pendant la grossesse. Cette hyperinsulinémie est secondaire à une augmentation de la production d'insuline et à une diminution de sa dégradation hépatique. En effet, il semble que la synthèse de pro-insuline soit augmentée au cours de la grossesse chez les femmes normales et chez les patientes diabétiques (19).

L'insulinosécrétion s'accompagne de modifications fonctionnelles et structurales des îlots de Langerhans entraînant une hypertrophie et une hyperplasie des cellules  $\beta$ , aussi bien chez les femmes normales que diabétiques. Au cours du diabète gestationnel, l'insulinosécrétion en réponse à une charge en glucose est altérée, elle est moins stimulée et le pic d'insulinosécrétion est retardé et altéré.

2°) L'insulinorésistance

L'insulinorésistance hépatique, adipocytaire et musculaire est physiologique pendant la grossesse. Elle permet de stocker le glucose maternel qui reste ainsi disponible pour le fœtus. Ce glucose est essentiel pour le fœtus car il assure 80% du métabolisme oxydatif de ses tissus. En fin de grossesse, l'insulinosensibilité diminue de 50 à 60% chez les femmes normotolérantes et atteintes de diabète gestationnel comparée à des femmes non enceintes (20).

Cette diminution de l'insulinosensibilité est cependant passagère et s'améliore en post-partum. Les mécanismes causant cette insulinorésistance sont encore mal définis, plusieurs causes sont cependant évoquées.

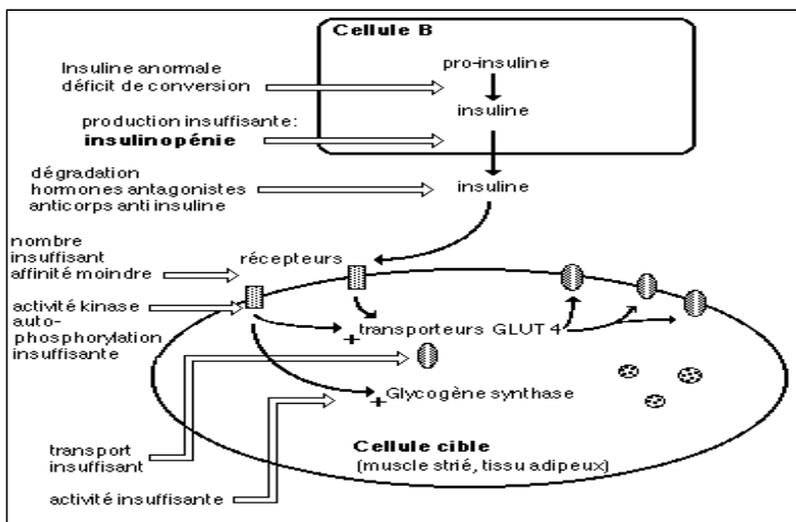


Figure 6 : *mécanismes responsables de l'insulinorésistance*

Code de champ modifié

Mis en forme : Police :11 pt

Figure 7 : *les mécanismes responsables de l'insulinorésistance (d'après P. Lustenberger, Cours de biochimie, Nantes)*

Mis en forme : Légende, Gauche, Espace Après : 0 pt, Interligne : simple

a) Les variations de la liaison de l'insuline à son récepteur

La liaison de l'insuline à son récepteur varie en fonction des études, elle peut être : augmentée, inchangée ou diminuée (21).

#### b) Les anomalies de la cascade de signalisation intracellulaire

Cette insulino-résistance semble être liée à des défauts de la cascade de signalisation insulino-intracellulaire présents au cours de la grossesse normale et elle est augmentée en cas de diabète gestationnel.

Il a été observé une diminution de l'activité tyrosine kinase du récepteur de l'insuline dans les cellules musculaires humaines de femmes enceintes obèses ou présentant un diabète gestationnel (22), entraînant une captation musculaire de glucose diminuée dans le diabète gestationnel.

#### c) Les anomalies de l'action périphérique de l'insuline au niveau du tissu adipeux, du muscle squelettique et du foie

Au cours de la grossesse normale, on constate une diminution de la glycolyse par diminution de l'activité de la phosphofructokinase et de la pyruvate kinase dans le muscle squelettique. L'activité de la glucose-6-phosphate déshydrogénase est plus élevée dans le muscle de femmes enceintes comparé à celui de femmes non enceintes, suggérant une augmentation de la synthèse locale d'acide gras inhibant la glycolyse. Au cours du diabète gestationnel, il existe également des anomalies du transport de glucose intra-adipocytaire.

### 3°) Les facteurs modulateurs de l'insulino-résistance et de l'insulinosécrétion

#### a) Les facteurs hormonaux

La production hormonale au cours de la grossesse débute dès l'implantation du trophoblaste et augmente tout au long de la grossesse. Elle modifie le métabolisme des nutriments pour assurer un apport énergétique fœtal suffisant tout en maintenant l'homéostasie glucidique de la mère. Les hormones favorisent le stockage des graisses, diminuent les dépenses énergétiques et abaissent la clairance du glucose (21).

- *Les œstrogènes*

Ils résultent de l'aromatase placentaire des androgènes fœtaux et s'élèvent donc à partir du 35<sup>ème</sup> jour de la conception. Leurs rôles métaboliques ne sont pas majeurs (21).

- *La progestérone*

Elle s'élève à partir du 65<sup>ème</sup> jour de grossesse et atteint son maximum à 32 semaines d'aménorrhée. Elle augmente la réponse insulinosécrétoire au glucose, diminue la production hépatique de glucose et le transport de glucose.

- *La prolactine*

Ses concentrations circulantes sont majorées d'un facteur 5 à 6 pendant la grossesse mais sans différence entre les patientes normotolérantes et celles diabétiques. Elle favorise la sécrétion insulinique chez le rat probablement grâce à la stimulation de l'hypertrophie des cellules pancréatiques mais diminue le transport de glucose (21).

- *Le cortisol*

Son augmentation au cours de la grossesse d'un facteur 2,5 est liée à l'augmentation de la production hépatique de la Cortisol Binding Globuline (CBG). Cette hormone est responsable d'une augmentation de la production hépatique de glucose et d'une diminution de l'insulinosensibilité (23). Le mécanisme responsable serait une diminution de la phosphorylation sur les résidus tyrosine du récepteur de l'insuline associée à une diminution du contenu en Insulin Receptor Substrate 1 (IRS1) de la cellule musculaire (24).

- *L'hormone placentaire lactogène (hPL)*

Elle apparaît à la 22<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée (SA) et augmente de 30% au cours de la grossesse (25). Elle induit une élévation concomitante de l'insulinosécrétion et de la glycémie au décours d'une hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO).

- *L'hormone de croissance placentaire (hPGH)*

L'hormone de croissance placentaire diffère de l'hormone de croissance (GH) hypophysaire de 13 acides aminés. Elle augmente de 6 à 8 fois au cours de la gestation et remplace la GH maternelle dans la circulation maternelle à partir de la 20<sup>ème</sup> semaine de grossesse.

La surexpression de GH chez des souris transgéniques est associée à une insulino-résistance sévère au troisième trimestre de gestation (26). Le mécanisme suspecté de cette insulino-résistance, serait l'augmentation de la sous unité p85 $\alpha$  de la PI3-kinase dans le muscle squelettique qui aurait pour conséquence d'inhiber l'activité de la PI3-kinase par inhibition compétitive avec l'hétérodimère normal (association à la sous unité p110).

- *La leptine*

La leptine est produite précocement au cours de la grossesse par le syncytiotrophoblaste et les cellules du liquide amniotique à des taux comparables à ceux du tissu adipeux.

Au cours de la grossesse, sa production est multipliée par 3 avec un pic entre les 20<sup>ème</sup> et 30<sup>ème</sup> semaines de gestation (27) mais il n'y a pas de différence de concentrations circulantes entre les femmes diabétiques et les femmes normotolérantes.

b) Le rôle des cytokines

Des cytokines tels que le Tumor Necrosis Factor (TNF $\alpha$ ) interviennent aussi dans la genèse de l'insulinorésistance en augmentant la sérine phosphorylation d'IRS1 (28) et en diminuant l'activité tyrosine kinase du récepteur de l'insuline. Les modifications de l'insulinosensibilité de la grossesse sont corrélées positivement aux concentrations sériques de TNF $\alpha$  (29).

c) Le rôle des acides gras libres

La grossesse normale est associée à une hypertriglycéridémie. Le taux de triglycérides augmente dès le 1<sup>er</sup> trimestre pour atteindre au 3<sup>ème</sup> trimestre jusqu'au double de ses concentrations habituelles. Ceci est lié à un effet direct des œstrogènes sur la production hépatique de triglycérides.

De plus, en première partie de grossesse, l'insulinosécrétion augmente favorisant le stockage des lipides sous forme de tissu adipeux. L'apparition au cours du troisième trimestre, d'une insulinorésistance a pour effet une levée d'inhibition de la lipolyse et favoriserait la libération en grande quantité d'acides gras circulants, aggravant ainsi cette insulinorésistance.

d) Les prédispositions génétiques

Les modifications métaboliques vont provoquer un diabète gestationnel avec un plus grand risque chez des femmes génétiquement prédisposées (27). Certaines mutations génétiques seraient associées au diabète gestationnel. Une mutation du gène codant pour la glucokinase pourrait être responsable des modifications et anomalies de l'insulinosécrétion dans le diabète gestationnel.

## IV) Les complications

Depuis longtemps, l'hyperglycémie maternelle est associée à la survenue de diverses complications ou pathologies materno-fœtales à court et long terme.

### *1°) Les complications fœtales et néonatales*

Les complications périnatales liées spécifiquement au diabète gestationnel sont plutôt rares mais augmentent en cas de diabète de type 2 méconnu.

#### A - A court terme :

La principale conséquence fœtale à court terme d'un diabète gestationnel est la macrosomie. Les autres complications possibles sont l'hydramnios, la détresse respiratoire aigüe néonatale ainsi que les différentes complications métaboliques néonatales.

##### a) La macrosomie

La haute autorité de santé (HAS) définit un nouveau-né macrosome comme un enfant ayant un poids de naissance supérieur à 4000 grammes quelque soit le sexe et le terme, ou supérieur au 90<sup>ème</sup> percentile pour le terme et le sexe, déterminé en fonction de courbes de références dans une population donnée (30).

La macrosomie concerne entre 20 et 30% des grossesses (31) et sa prévalence varie de 0,5 à 15% des naissances. Son incidence est entre 15 et 45% des diabètes gestationnels selon les populations étudiées et les définitions utilisées de la macrosomie et du diabète gestationnel (32). Une étude (DIAGEST), estime jusqu'à 22% de macrosomie parmi les femmes ayant une hyperglycémie modérée (33):

Les facteurs de risque maternel de macrosomie sont :

- l'hyperglycémie maternelle
- la présence de tabagisme
- un âge avancé
- l'origine ethnique
- la multiparité

- l'obésité pré-conceptionnelle
- la prise de poids au cours de la grossesse
- l'hypertension artérielle maternelle
- les antécédents de macrosomie fœtale et de mort périnatale

Le mécanisme de la macrosomie a été décrit en 1952 dans l'hypothèse de Pederson. Elle explique que le glucose maternel, contrairement à l'insuline, passe la barrière placentaire avec un taux d'environ 80%, provoquant une hyperglycémie fœtale. L'hyperinsulinémie fœtale est donc réactionnelle à l'hyperglycémie maternelle au cours du diabète gestationnel. L'insuline, hormone anabolisante, est un facteur majeur de la croissance fœtale et provoque l'hyperplasie et l'hypertrophie des tissus mous qui entraîne la macrosomie chez le fœtus (34).

L'étude Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome ([HAPO](#)) met en évidence une corrélation entre l'augmentation linéaire de la glycémie maternelle et l'hyperinsulinisme fœtal (représenté par l'augmentation des concentrations en peptide C du cordon), la macrosomie (définie par un poids de naissance supérieur au 90<sup>ème</sup> percentile) et la proportion de masse grasse des nouveau-nés (avec la mesure des plis cutanés) (35).

La macrosomie se caractérise morphologiquement chez les nouveau-nés par des épaules plus larges et une différence tête-épaules supérieure de quatre centimètres à celle des nouveau-nés de mères indemnes de diabète gestationnel. Cette macrosomie est asymétrique et prédomine sur la partie haute du corps. On peut également observer la présence d'une hypertrophie du septum interventriculaire. (33, 36).

La macrosomie peut entraîner des complications lors de l'accouchement, les plus graves sont la dystocie des épaules, la fracture de la clavicule et les lésions nerveuses comme le plexus brachial (étirement, paralysie) (37). Le risque de complication augmente avec le poids de naissance.

Les conséquences maternelles de la macrosomie sont : un allongement de la durée d'accouchement, le recours aux césariennes augmenté (30), des déchirements périnéaux avec des hémorragies du post-partum, des infections locales, des complications thromboemboliques et des accidents d'anesthésie (38).

#### b) Les malformations

L'hyperglycémie maternelle et les désordres métaboliques peuvent entraîner des malformations dans les sept premières semaines de grossesse touchant le système cardiovasculaire, le système uro-génital, le système nerveux central et le squelette.

Le risque de malformations est presque dix fois plus élevé chez les enfants de mère atteinte de diabète de type 2 méconnu.

Avec une mère atteinte de diabète gestationnel, l'hyperglycémie maternelle ne se développe qu'au second trimestre de la grossesse, le risque de malformations est donc inférieur (37).

#### c) La souffrance fœtale

En cas de diabète non équilibré, la présence de cétose, d'hypertension artérielle ou d'une pré-éclampsie peut entraîner une souffrance fœtale chronique (36).

#### d) La mort fœtale

Un très mauvais équilibre glycémique dans les dernières semaines de grossesse peut entraîner la mort du fœtus. D'après l'HAS et l'étude HAPO, il n'y a pas d'association significative entre le diabète gestationnel modéré et la mort fœtale. Une méta-analyse de cinq cohortes confirme que le risque de mortalité périnatale est doublé chez les patientes obèses par rapport à des femmes ayant un IMC normal (39).

#### e) La détresse respiratoire

Les détresses respiratoires néonatales au cours du diabète gestationnel ont une incidence de 1,5 à 4% des naissances (40).

Parmi les causes identifiées, on retrouve:

- la maladie des membranes hyalines due à un retard de maturation du surfactant pulmonaire lié à l'hyperinsulinisme fœtal et à la prématurité provoquée par les déclenchements.
- une tachypnée transitoire par retard de résorption du liquide pulmonaire au décours des césariennes.
- une inhalation méconiale (36).

#### f) Les complications métaboliques néonatales

Les complications métaboliques néonatales sont les conséquences de l'hyperinsulinisme fœtal.

- *L'hypoglycémie néonatale*

Elle est définie par une glycémie inférieure à 0,40g/l chez l'enfant à terme ou inférieure à 0,30g/l chez le prématuré et survenant dans les 24 à 48 premières heures de vie.

Ce risque est majoré dans les premières heures après l'accouchement. L'incidence de l'hypoglycémie est différemment appréciée en raison des différentes définitions cliniques retenues, des difficultés à avoir une glycémie confirmée par le laboratoire et une mauvaise fiabilité des lecteurs de glycémie dans les valeurs basses de glycémie. Après la naissance, l'apport jusqu'alors excessif de glucose par la mère diabétique cesse et le nouveau-né qui est toujours en hyperinsulinisme se retrouve en hypoglycémie (36). La fréquence de cette hypoglycémie est directement liée au degré de l'hyperglycémie maternelle.

Un apport nutritionnel précoce et une surveillance glycémique régulière doivent être mis en place chez ces nouveau-nés afin de limiter le risque d'hypoglycémie.

- *L'hyperbilirubinémie*

L'hyperbilirubinémie est définie par un taux de bilirubine supérieur à 120mg/l et peut entraîner un ictère. Elle est augmentée en cas de diabète gestationnel avec une incidence passant de 8,2 à 16,5% (41).

- *La polyglobulie*

On trouve également quelques cas de polyglobulie définie par un hémocrite élevé à 70%. Son incidence peut atteindre 13,3% en cas de diabète.

L'origine d'une polyglobulie est l'hyperinsulinisme qui induit une augmentation du métabolisme et qui provoque une hypoxie tissulaire. Cette hypoxie stimule la production d'érythropoïétine afin d'accroître l'apport en oxygène provoquant ainsi l'élévation de l'hémocrite (36).

- *L'hypocalcémie*

Elle est définie par un taux de calcium inférieur à 80mg/l ou à 70mg/l chez le prématuré. L'incidence serait de 5,5% pour les femmes atteintes de diabète gestationnel et de 2,7% pour les femmes indemnes de diabète gestationnel.

L'hypocalcémie est le plus souvent asymptomatique et ne se présente que chez les femmes diabétiques ayant un mauvais équilibre glycémique. Parfois, elle se révèle par une irritabilité ou encore des convulsions et se manifeste précocement dans les trois premiers jours de la vie. Le risque de séquelles neurologiques peut être important si les convulsions ne sont pas maîtrisées.

g) La prématurité

La prématurité est définie par un accouchement survenant avant 37 semaines d'aménorrhée. La prévalence de la prématurité varie entre 3,9 et 9,1% et sa fréquence augmente en cas de pré-éclampsie ou d'infection maternelle (36).

B - A long terme :

Un certain nombre d'études témoignent de l'impact à long terme du diabète gestationnel et de la macrosomie sur la tolérance glucidique et l'obésité de l'enfant devenu adulte.

a) Le diabète

Les enfants de mère ayant eu un diabète gestationnel présentent un risque presque huit fois supérieur d'avoir une intolérance glucidique à long terme par rapport à ceux nés de mères non diabétiques (42).

b) L'obésité et le syndrome métabolique

Plusieurs études ont montré le risque de surpoids et d'obésité pour les enfants de femmes atteintes de diabète gestationnel (43).

Une étude danoise a analysé, avec un recul de 24 ans, le risque métabolique des descendants de mères atteintes de diabète gestationnel d'être obèses à l'âge adulte. Ce risque était presque multiplié par deux comparé aux descendants de femmes non diabétique et celui de développer un syndrome métabolique était quasiment multiplié par quatre (44).

2°) *Les complications maternelles*

A - A court terme :

a) L'hypertension artérielle gravidique et la pré-éclampsie

Les deux risques maternels à court terme associés au diabète gestationnel sont l'hypertension artérielle (HTA) gravidique et la pré-éclampsie. L'hypertension artérielle gravidique est définie par des pressions artérielles supérieures à 140/90mmHg (mercure), la pré-éclampsie est définie par une HTA gravidique associée à une protéinurie supérieure à 0,3g/24h.

D'après l'étude HAPO, la prévalence de ces complications est très hétérogène et varie en fonction des centres de 0,7 à 17,7% pour l'HTA gravidique et de 1,4 à 11,4% pour les pré-éclampsies (35). L'HTA et la pré-éclampsie sont corrélées de façon linéaire à la sévérité de l'hyperglycémie au moment du diagnostic. Elles seraient également liées à l'équilibre glycémique obtenu après la prise en charge. Le surpoids ( $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ), l'obésité ( $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) l'âge, les antécédents d'HTA et la néphropathie sont des facteurs de risque favorisant la survenue de la pré-éclampsie indépendamment de l'hyperglycémie maternelle. L'association des facteurs de risques surajoutés peut justifier une surveillance de la grossesse plus rapprochée que le suivi classique.

#### b) La césarienne

Le diabète gestationnel augmente le risque d'accouchement par césarienne, lié à la macrosomie du fœtus et à la disproportion fœto-pelvienne. Dans une étude française, 35% des patientes atteintes de diabète gestationnel avaient subi une césarienne lors de l'accouchement contre 19% des femmes indemnes de diabète (45). L'étude HAPO n'a pas trouvé de seuil glycémique au-dessus duquel le risque d'accouchement par césarienne est majoré (35). Les facteurs de risques d'accouchement par césarienne au cours d'un diabète gestationnel sont l'obésité maternelle, la macrosomie fœtale et l'induction du travail.

#### c) Les traumatismes obstétricaux

La macrosomie majore le risque de dystocie et de recours à des manœuvres obstétricales notamment de forceps générateur de déchirures périnéales avec parfois atteinte anale et prolapsus.

#### d) Les infections urinaires et les pyélonéphrites

Au cours de la grossesse, les infections urinaires ont une fréquence de 5 à 10%. Elles sont dues à l'association de plusieurs facteurs favorisant le développement et la prolifération des germes : une modification de l'imprégnation hormonale de l'appareil urinaire, une glycosurie, une perte de tonicité et une compression des voies urinaires due à la grossesse (46). Les pyélonéphrites peuvent être la cause des menaces d'accouchements prématurés (37).

B - A long terme :

a) Le diabète de type 2

Après l'accouchement, les patientes ayant été atteintes de diabète gestationnel récupèrent un métabolisme glucidique normal mais gardent un risque majeur de développer, à long terme, un diabète de type 2. Des études estiment un risque moyen de développer un diabète de type 2 multiplié par sept, selon les populations étudiées et leur durée de suivi (30, 47).

Les principaux facteurs de risques de développer un diabète de type 2 sont :

- les antécédents de diabète gestationnel et d'hypertension artérielle
- un antécédent familial de diabète
- un âge supérieur à 33 ans
- une glycémie à jeun  $\geq 5,5$  mmol/l au cours de la grossesse
- l'importance et l'accroissement de l'hyperglycémie au cours de la grossesse

## V) Le dépistage

Les stratégies de dépistage et les critères diagnostiques du diabète gestationnel ont longtemps fait l'objet de controverses car ils différaient d'un pays à l'autre. La principale cause était l'absence de données fiables permettant de définir des seuils glycémiques au-delà desquels une prise en charge thérapeutique s'avérait nécessaire. Les anciens critères avaient été initialement choisis pour identifier les femmes risquant de développer un diabète après leur grossesse et non pour quantifier un risque de complications périnatales (48). En 2008, l'étude observationnelle Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) a démontré l'existence d'une relation entre la glycémie maternelle et plusieurs complications fœto-maternelles périnatales (49).

A partir des résultats de l'étude HAPO, en mars 2010, l'International Association of Diabetes Pregnancy Study Group (IADPSG) a proposé un consensus international pour définir les nouvelles recommandations concernant les modalités de dépistage et les critères de diagnostic du diabète gestationnel (50).

### 1°) L'étude Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO)

L'étude HAPO est une cohorte internationale, multiculturelle et multicentrique de six ans avec environ 25\_000 femmes enceintes réparties dans 15 centres de neuf pays. Cette étude avait pour objectif de comprendre la relation entre les complications materno-fœtales et l'hyperglycémie maternelle chez les femmes enceintes (49).

Les femmes incluses dans cette étude étaient indemnes du diabète gestationnel et ont été soumises à un test de tolérance au glucose à 28 semaines de grossesse. Ce test oral de tolérance avec 75 grammes de glucose est accompagné de mesures glycémiques à jeun puis à une et deux heures après la charge de glucose. Le poids, la taille et la pression artérielle sont également mesurés lors du test. Une glycémie est ensuite prélevée aléatoirement entre la 34<sup>ème</sup> et 37<sup>ème</sup> par mesure de sécurité afin de dépister un éventuel diabète en fin de grossesse.

Les valeurs de référence glycémiques sont les seuils de l'OMS définissant le diabète :

- Glycémie à jeun supérieure à 5,8 mmol/l (1,05g/l)
- Glycémie 2 heures après la charge de glucose supérieure à 11,1 mmol/l (2,00g/l)
- Glycémie aléatoire supérieure ou égale à 8,9 mmol/l (1,60g/l)

Lors de l'accouchement, la glycémie et la concentration du peptide C ont été mesurées grâce à un prélèvement de sang au cordon ombilical. Les données concernant les soins prénatals, pendant le travail, l'accouchement, le postpartum et les soins néonataux ont été également répertoriés.

Les critères de jugement principaux analysés étaient le poids de naissance supérieur au 90<sup>ème</sup> percentile (macrosomie), un accouchement par césarienne, des hypoglycémies néonatales et la concentration du peptide C en présence de macrosomie (hyperinsulinisme fœtal).

Les critères secondaires étaient la prématurité, les traumatismes néonataux, l'hyperbilirubinémie, la nécessité d'une réanimation néonatale et la pré-eclampsie.

#### a) La méthode des analyses statistiques

A partir des nombreuses données mesurées, observées et répertoriées, l'analyse initiale reposait sur les résultats des quatre complications principales (le poids de l'enfant au-dessus du 90<sup>ème</sup> percentile, l'accouchement par césarienne, l'hypoglycémie néonatale clinique et la concentration du peptide C au cordon supérieur au 90<sup>ème</sup> percentile) et ont été exprimés en fréquence de survenue.

Ces résultats ont été corrélés avec les glycémies maternelles moyennes mesurées (glycémie à jeun, glycémie à 1 heure HGPO et glycémie à 2 heures HGPO) réparties en sept catégories de sorte qu'environ 50% des valeurs soient dans les deux catégories les plus basses, 3% et 1% dans les catégories les plus hautes pour permettre de trouver une valeur seuil.

- Glycémie à jeun (de  $< 0,75\text{g/l}$  à  $\geq 1,00\text{g/l}$  par palier de  $0,05\text{g/l}$ )
- Glycémie après 1 heure HGPO (de  $\leq 1,05\text{g/l}$  à  $2,12\text{g/l}$  par palier de  $0,20\text{g/l}$ )
- Glycémie après 2 heures HGPO (de  $\leq 0,90\text{g/l}$  à  $\geq 1,78\text{g/l}$  par palier de  $0,18\text{g/l}$ )

A partir des résultats principaux et secondaires ainsi que des sept catégories des glycémies moyennes maternelles, des analyses ont été réalisées grâce à des calculs statistiques.

Dans l'évaluation finale, le degré d'adiposité fœtale a également été pris en compte. Les mesures de la concentration du peptide C permettront de comprendre la relation entre anthropométrie néonatale et la concentration du peptide C. Les mesures des concentrations ont été réparties en sept catégories ( $< 0,5\mu\text{g/l}$ , de  $0,6$  à  $0,8\mu\text{g/l}$ , de  $0,9$  à  $1,2\mu\text{g/l}$ , de  $1,3$  à  $1,5\mu\text{g/l}$ , de  $1,6$  à  $2,1\mu\text{g/l}$ , de  $2,2$  à  $3,0\mu\text{g/l}$  et  $> 3,1\mu\text{g/l}$ ) puis mises en relation avec les sommes de plis cutanés  $> 90^{\text{ème}}$  percentile et le pourcentage de graisse corporelle  $> 90^{\text{ème}}$  percentile.

L'odds ratio (OR) est un rapport de risque entre la probabilité de survenue d'une complication et la probabilité de la non survenue de la même complication pour la même exposition.

Un odds ratio  $>1$  montre un lien direct d'augmentation de la complication en fonction de la glycémie.

Un odds ratio proche de 1 n'est pas significatif et le lien entre la complication et la glycémie n'est pas démontré.

Dans cette étude, les OR ont été calculés avec un intervalle de confiance (IC) à 95%, qui indique la précision des résultats pour pouvoir les extrapoler. Les résultats obtenus ont été ajustés sur d'éventuels facteurs de confusion.

Les paramètres pris en compte pour ces ajustements étaient le centre d'étude, l'âge et l'IMC de la mère, sa tension artérielle et l'âge gestationnel au cours du test HGPO, la consommation d'alcool et de tabac de la mère, sa taille, sa parité, le sexe de l'enfant et dans certains cas l'origine ethnique.

#### b) Les résultats

Dans cette cohorte, l'âge moyen des femmes est de 29,2 ans, leurs glycémies moyennes sont :

- Glycémie à jeun : 0,81g/l
- Glycémie après 1 heure HGPO : 1,34g/l
- Glycémie après 2 heures HGPO : 1,11g/l

Les participantes étaient à 48,3% de race blanche, non hispanique. Parmi les antécédents familiaux, on retrouve, au premier degré : 23% de diabète et 36% d'hypertension artérielle. Il y a eu deux décès maternels (l'un dû à une embolie pulmonaire et l'autre à une insuffisance respiratoire secondaire à une pneumonie). Moins de 1% des mères ont eu une hémorragie du postpartum nécessitant une transfusion ou un traitement chirurgical et 26 femmes ont été transférées en soins intensifs. Il y a eu 130 décès périnataux soit 5,6 pour 1000.

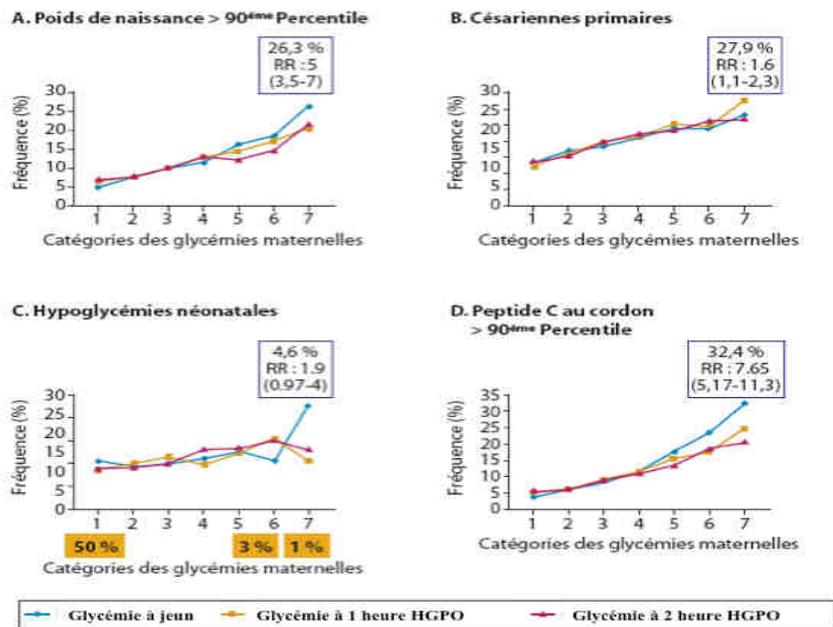


Figure 8 : la relation entre la glycémie maternelle et la morbidité materno-fœtale (étude HAPO, 2008)

Les courbes des quatre complications principales présentent des profils similaires.

Les fréquences sont :

- le poids de l'enfant au dessus du 90<sup>ème</sup> percentile : 5,3%-26,3%
- accouchement par césarienne : 13,3%-27,9%
- hypoglycémie néonatale clinique : 2,1%-4,6%
- concentration du peptide C au cordon supérieur au 90<sup>ème</sup> percentile : 3,7%-32,4%

Les odds ratio obtenus après ajustements montrent une forte relation entre la glycémie maternelle et deux des résultats principaux :

- poids de l'enfant au dessus du 90<sup>ème</sup> percentile : 1,38 à 1,46
- concentration du peptide C au cordon supérieur au 90<sup>ème</sup> percentile : 1,37 à 1,55

Résultats	Glycémie à jeun (g/L)	Glycémie à 1h de l'HGPO (g/L)	Glycémie à 2h de l'HGPO (g/L)
Poids > 90 <sup>ème</sup> percentile	1,38	1,46	1,38
Accouchement par césarienne	1,11	1,10	1,08
Hypoglycémie néonatale clinique	1,08	1,13	1,10
Concentration du peptide C (si macrosomie)	1,55	1,46	1,37
Traumatismes néonataux	0,99	1,07	1,09
Hyperbilirubinémie	1,00	1,11	1,08
Pré-éclampsie	1,21	1,28	1,28

Tableau III : Les odds ratio ajustés de la relation entre l'hyperglycémie maternelle et les complications materno-fœtales (étude HAPO, 2008)

Il n'existe pas de lien défini entre la glycémie maternelle et l'accouchement par césarienne ainsi qu'avec l'hypoglycémie néonatale clinique, leurs OR et ID à 95% étant proche de 1. Il existe cependant une association forte avec la pré-eclampsie (OR de 1,21 à 1,28). L'accouchement prématuré, les soins intensifs néonataux et l'hyperbilirubinémie sont liés aux glycémies obtenues après le test HGPO mais pas avec la glycémie à jeun. Les OR pour les sommes de plis cutanés >90<sup>ème</sup> percentile et le pourcentage de graisse corporelle >90<sup>ème</sup> percentile sont similaires à ceux de la macrosomie prouvant un lien direct avec la glycémie maternelle.

Concentration de peptide C (µg/L)	%	Odds ratio
<i>Le poids de l'enfant au dessus du 90<sup>ème</sup> percentile</i>		
! 0,5	4,5	1,00
0,6-0,8	6,0	1,26
0,9-1,2	10,4	2,21
1,3-1,5	13,6	2,89
1,6-2,1	20,3	4,68
2,2-3,0	24,5	5,62
" 3,1	25,6	6,72
Total	9,8	
<i>Somme des plis cutanés au dessus du 90<sup>ème</sup> percentile</i>		
! 0,5	4,9	1,00
0,6-0,8	6,5	1,27
0,9-1,2	10,0	1,92
1,3-1,5	14,7	2,84
1,6-2,1	18,8	3,74
2,2-3,0	20,8	4,00
" 3,1	25,4	5,57
Total	9,8	
<i>Pourcentage de graisse corporelle au dessus du 90<sup>ème</sup> percentile</i>		
! 0,5	5,0	1,00
0,6-0,8	6,6	1,24
0,9-1,2	10,0	1,87
1,3-1,5	15,2	2,88
1,6-2,1	19,2	3,77
2,2-3,0	25,2	5,02
" 3,1	23,8	5,06
Total	10,0	

Tableau IV : la relation entre l'anthropométrie néonatale et la concentration du peptide C (étude HAPO, 2008)

Pour conclure, l'étude HAPO a montré une relation continue entre la glycémie maternelle et les complications materno-fœtales même en dessous du niveau de diagnostic de diabète. Les auteurs montrent qu'il existe un gradient statistiquement significatif qui persiste même après ajustement entre les complications materno-fœtales et des niveaux croissants de glycémies maternelles et de peptide C sérique. Cependant, l'étude n'a pas permis de trouver de seuil glycémique au-delà duquel ces risques sont majorés, l'association étant linéaire et continue (49). La définition du diabète gestationnel est donc inévitablement arbitraire et doit nécessairement reposer sur un consensus d'experts.

2°) Le Consensus [International Association of Diabetes Pregnancy Study Group \(IADPSG\)](#)

L'IADPSG est composée de 225 médecins originaires de 40 pays différents (50, 51). Elle proposait en mars 2010 des recommandations internationales à partir des résultats de l'étude HAPO. (49).

La difficulté était de définir les valeurs glycémiques seuils au-dessus desquelles le diagnostic du diabète gestationnel peut être retenu. La stratégie de dépistage doit permettre d'identifier les femmes à haut risque d'évènements pathologiques pour qu'elles puissent bénéficier d'une prise en charge intensive et de préserver les autres femmes d'une intervention excessive.

a) La méthode

L'IADPSG a décidé de définir des valeurs glycémiques à partir des résultats de l'étude HAPO. Les glycémies à jeun, à 1h et à 2h de l'HGPO sont associées à un odds ratio de 1,75 pour les trois complications néonatales suivantes :

- la macrosomie
- la concentration du peptide C supérieur au 90<sup>ème</sup> percentile
- le pourcentage de masse grasse supérieur au 90<sup>ème</sup> percentile

Les femmes ayant une seule valeur glycémique supérieure à ces seuils ont donc 75% de risque de développer une des complications néonatales.

	Seuils glycémiques du DG (g/L)	Prévalence cumulée du DG (%)
Glycémie à jeun	≥ 0,92	8,3
Glycémie à 1h de l'HGPO	≥1,80	14
Glycémie à 2h de l'HGPO	≥1,53	16,1
Participant non incluses *		17,8

\* 1,7% des femmes n'ont pas été incluses dans l'analyse car leur glycémie à jeun ou à 2h de l'HGPO étaient considérées comme trop élevées (DT2 pré-existant)

*Tableau V: les seuils glycémiques diagnostiques du diabète gestationnel (DG) avec un sur-risque de 75% et la prévalence cumulée de diabète gestationnel (étude HAPO, 2008)*

Pour un OR de 1,75, la prévalence du diabète gestationnel est de 16,1% à laquelle il faut rajouter 1,7% des patientes pour qui les glycémies à jeun ou après 2 heures de l'HGPO étaient au dessus de seuils définis par le protocole de l'étude (diabète de type 2 préexistant). La prévalence totale du diabète gestationnel était de 17,8% (50). Pour justifier la sélectivité et la pertinence des seuils glycémiques, l'IADPSG a calculé des valeurs glycémiques seuils associées à un odds ratio de 2 pour les trois mêmes complications néonatales.

Les femmes ayant une seule valeur glycémique supérieure à ces seuils ont donc un risque multiplié par deux de développer une des complications néonatales.

Méthode de calcul des seuils glycémiques de dépistage	Seuils glycémiques GAJ/G1h/G2h (g/L)	Prévalence estimée (%)	Valeur positive prédictive des seuils dépassés (%)		
			Poids de naissance $\geq 90^{\text{ème}}$ percentile	Peptide C au cordon $\geq 90^{\text{ème}}$ percentile	Masse grasse $\geq 90^{\text{ème}}$ percentile
Odds ratio à 1,75	0,92 / 1,80 / 1,53	16,1	16,2	17,5	16,6
Odds ratio à 2	0,95 / 1,91 / 1,62	8,8	17,6	19,7	18,8

*Tableau VI : la comparaison de la sélectivité et de la pertinence des seuils glycémiques (IADPSG, 2008)*

Avec les seuils glycémiques plus élevés (OR à 2), la prévalence du diabète gestationnel diminue à 8,8% mais le pourcentage de survenue des trois complications reste similaire aux seuils glycémiques avec un OR de 1,75. Les 7,3% de femmes non diagnostiqués diabétique avec ces seuils glycémiques plus élevés ont un risque de complication presque identique et devraient être prises en charge. L'IADPSG a donc décidé de définir comme seuils les valeurs glycémiques associées à un odds ratio de 1,75.

#### b) Les recommandations de l'IADPSG

L'IADPSG propose de dépister toutes les femmes enceintes mais ne se prononce pas sur la recommandation d'un dépistage systématique ou d'un dépistage ciblé en présence de facteur de risques.

##### 1) Le dépistage au premier trimestre

Actuellement, l'incidence du diabète dans la population et donc le nombre croissant de femmes présentant un diabète méconnu avant même d'être enceintes augmente.

Des études réalisées sur des femmes avant 24 semaines d'aménorrhée estiment à environ 10% le nombre de diabète de type 2 méconnu parmi les diabètes gestationnels (51).

Les femmes atteintes de diabète de type 2 méconnu ont un risque accru de complications périnatales.

Une étude réalisée par Bartha *et al* avait comparé les patientes atteintes de diabète gestationnel découvert au cours du premier trimestre, à celles dépistées au-delà de la 24<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée. Ils ont identifié une augmentation de la mortalité périnatale et des complications métaboliques en cas de découverte précoce du diabète gestationnel.

L'IADPSG a donc proposé de dépister systématiquement le diabète lors de la première visite prénatale (50), la valeur seuil retenue pour le dépistage systématique étant la glycémie à jeun de 0,92g/l. Pour une glycémie à jeun  $\geq 1,26$ g/l, la patiente est atteinte de diabète de type 2.

## 2) Le dépistage au second trimestre

Pour les femmes avec une glycémie  $< 0,92$ g/l lors du dépistage systématique au premier trimestre, l'IADPSG recommande de dépister ces femmes grâce à une HGPO avec 75g de glucose.

Ce test est réalisé entre 24 et 28 semaines de grossesse (période où l'insulinorésistance est maximale et le temps restant est suffisant pour la prise en charge).

Les seuils glycémiques de dépistage du diabète gestationnel sont :

- glycémie à jeun :  $\geq 0,92$ g/l
- glycémie après 1 heure HGPO :  $\geq 1,80$ g/l
- glycémie après 2 heures HGPO :  $\geq 1,53$ g/l
- si glycémie à jeun  $\geq 1,26$ g/l : diabète patent non gestationnel

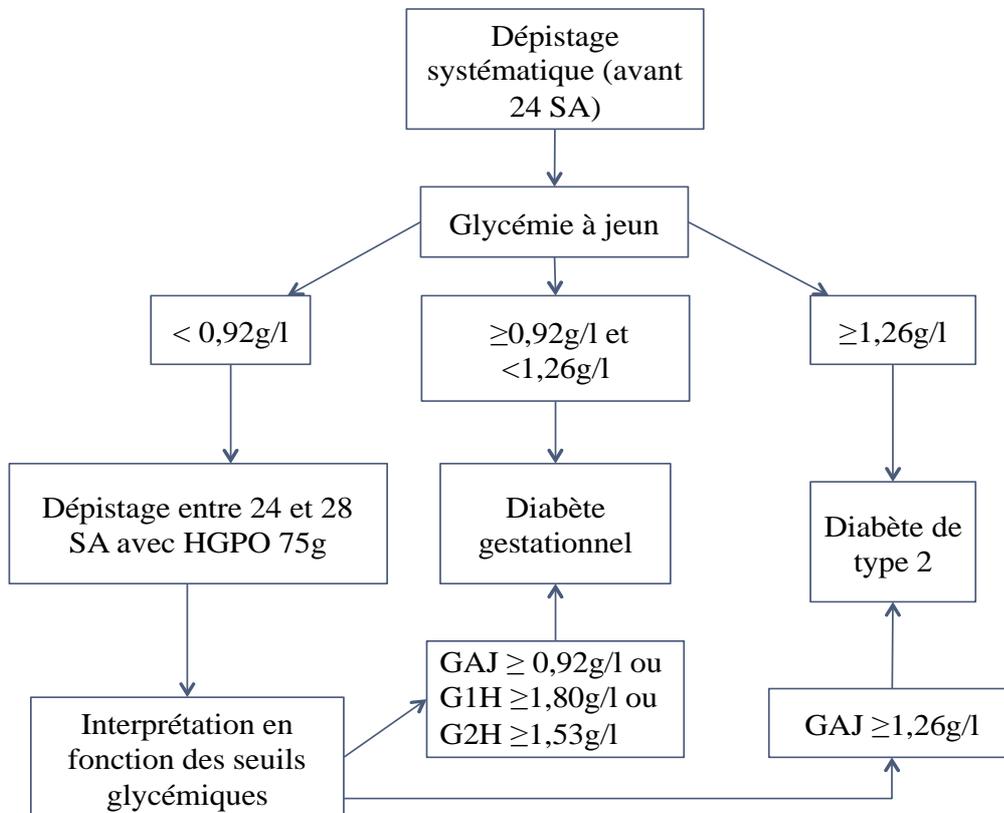


Figure 9 : les recommandations de l'IADPSG de dépistage du diabète gestationnel

### 3°) Les recommandations françaises

Le consensus de l'IADPSG propose ces critères au niveau international et laisse le choix aux différents pays de les adapter en fonction de leur prévalence. En France, le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) (51, 52), ainsi que la Société Francophone du Diabète (SFD) ont analysé l'impact des critères internationaux proposés par l'IADPSG (dépistage au premier trimestre puis dépistage entre 24 et 28 SA).

Leur objectif était de mesurer la faisabilité de l'application du dépistage systématique dans la population française.

En 2008, Chevalier *et al* avaient comparé le pronostic materno-fœtal après à une prise en charge thérapeutique chez les femmes atteintes de diabète gestationnel.

Deux groupes avaient été étudiés : les femmes ayant au moins un facteur de risque et les femmes sans facteur de risque.

Les facteurs de risque étaient :

- [âge](#) maternel  $\geq 35$  ans
- $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$
- [antécédents](#) de diabète chez les apparentés au 1<sup>er</sup> degré
- [antécédents](#) de diabète gestationnel
- [enfant](#) macrosomique

L'étude concluait que la prise en charge intensive des diabètes gestationnels sans facteur de risque est associée à une prévalence augmentée d'hypotrophie fœtale. L'IMC pré-conceptionnel influence le pronostic materno-fœtal.

Avec les critères de dépistage de l'IADPSG, la prévalence du diabète gestationnel est fortement augmentée.

Un dépistage systématique de toutes les femmes enceintes nécessiterait la mise en œuvre de moyens techniques et humains. En tenant compte de ces éléments, le CNGOF (51, 52) ainsi que la SFD ont estimé qu'il n'existait pas d'arguments suffisants pour recommander un dépistage systématique de diabète gestationnel avant 24 semaines d'aménorrhée.

Ils recommandent donc un dépistage de diabète gestationnel sélectivement chez les femmes qui présentent au moins un facteur de risque :

- [âge](#) maternel  $\geq 35$  ans
- $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$
- [antécédents](#) de diabète chez les apparentés au 1<sup>er</sup> degré
- [antécédents](#) de diabète gestationnel
- [enfant](#) macrosomique

Comme recommandé par l'IADPSG, le test de dépistage se réalise avec une glycémie à jeun, la valeur seuil est 0,92g/l. Pour une glycémie à jeun  $\geq 1,26\text{g/l}$ , la patiente est atteinte de diabète de type 2.

Si le test de dépistage au premier trimestre est normal, il sera réalisé par la suite une HGPO avec 75 g de glucose sur 2 heures selon les critères de l'IADPSG entre la 24<sup>ème</sup> et 28<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée.

En l'absence de ces facteurs de risque de diabète gestationnel, le dépistage du diabète gestationnel doit être fait s'il existe des biométries fœtales supérieures au 97<sup>ème</sup> percentile ou un hydramnios (index amniotique supérieur à 25 cm).

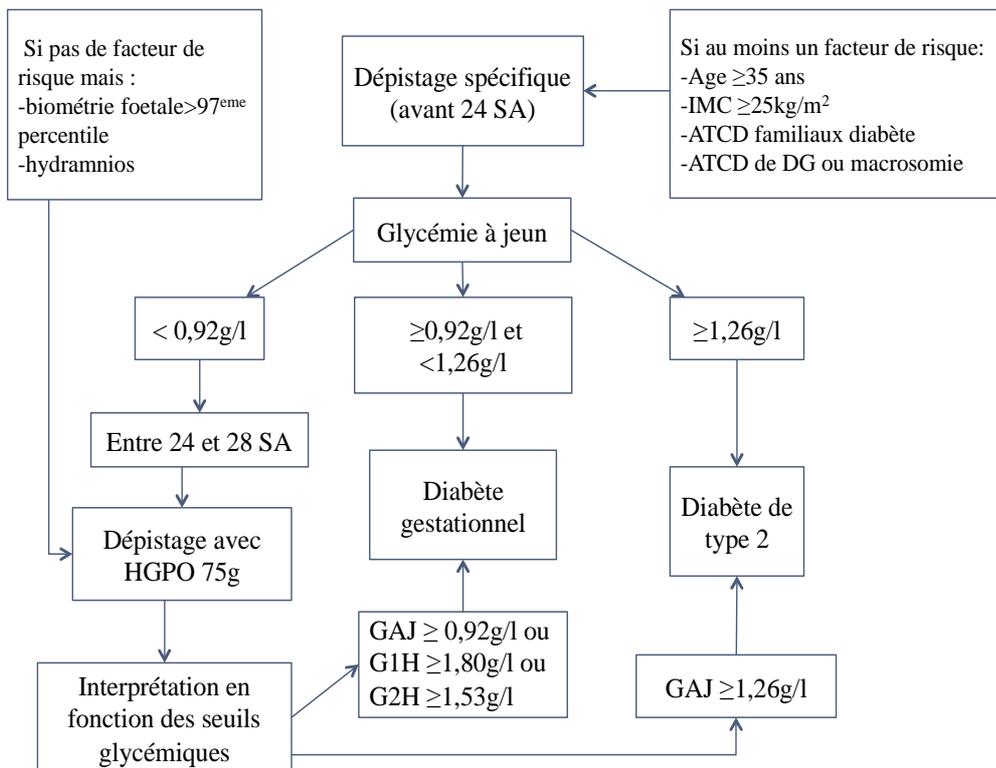


Figure 10 : les recommandations françaises de dépistage du diabète gestationnel

#### 4°) Les méthodes alternatives

##### a) La glycémie veineuse à jeun

Elle présente des avantages en termes de coût et est facile à réaliser (éventuellement dans une pharmacie d'officine à l'avenir). Elle est associée de manière linéaire aux complications périnatales mais varie au cours de la grossesse.

Sa sensibilité et sa spécificité varient énormément en fonction des seuils utilisés. Ces seuils ne sont pas assez significatifs pour le dépistage du diabète gestationnel. Une femme avec un authentique diabète gestationnel peut avoir une glycémie à jeun normale mais une réponse glycémique pathologique après charge en glucose.

##### b) L'hémoglobine glyquée (HbA1c) et la fructosamine

Pendant la grossesse, les femmes ont des glycémies à jeun diminuées, des glycémies postprandiales élevées et une érythropoïèse augmentée ce qui entraîne une variation du taux d'HbA1c. De même avec l'hémodilution, la fructosamine est diminuée.

Il manque des valeurs de référence au cours de la grossesse.

L'HbA1c ne permet pas de déceler le développement d'une intolérance glucidique, cette intolérance pouvant être rapide. La sensibilité de ces protéines glyquées s'avère faible dans les études. Leur intérêt dans le dépistage est donc limité.

c) La glycosurie

C'était le premier examen à avoir été mis en place pour le dépistage du diabète gestationnel. Mais le seuil rénal de réabsorption du glucose est abaissé au cours de la grossesse rendant la corrélation glycémie/glycosurie non pertinente. Cet examen est actuellement désuet et ne peut être utilisé seul.

Aucune méthode alternative (HbA1c, fructosamine, glycémie au hasard et/ou postprandiale et glycosurie) ne peut être actuellement recommandée pour le dépistage du diabète gestationnel. (51, 52)

## VI) Le traitement

La prise en charge thérapeutique du diabète gestationnel a pour objectif de diminuer la survenue de complications materno-fœtales en abaissant le niveau glycémique des patientes et en organisant également la prise en charge obstétricale. L'effet du traitement du diabète gestationnel permet la réduction de la morbidité materno-fœtale. Le CNGOF (52) et l'American Diabetes Association (ADA) (53) ont mis en place des recommandations nationales et internationales concernant la prise en charge du diabète gestationnel.

Ces recommandations ont pour objectif de conduire à une prise en charge rapide en associant une surveillance diabétologique, un traitement comportant des recommandations diététiques et une éventuelle insulinothérapie.

### *1°) Les études interventionnelles*

Parallèlement à l'étude HAPO, deux études randomisées ont été réalisées. Leur objectif était d'évaluer l'efficacité d'une prise en charge associant diététique, auto-surveillance glycémique et insulinothérapie chez les femmes atteintes de diabète gestationnel sur la survenue de complications périnatales. Dans ces deux études, les seuils glycémiques étaient différents de ceux de l'étude HAPO mais suffisamment proches pour en extrapoler les résultats.

En 2005, l'étude Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) (54) est randomisée, prospective et multicentrique. 1030 femmes ont été étudiées, le principal critère d'évaluation étant un critère composite associant les décès néonataux et les événements liés à la morbidité néonatale (dystocie des épaules, fractures osseuses et paralysies nerveuses). Les 490 patientes du groupe « intervention » bénéficiaient d'entretiens individuels avec des conseils diététiques (en fonction de leur poids pré-gestationnel, de leur activité physique, de leur consommation calorique et de leur prise de poids) associés à une auto-surveillance glycémique quatre fois par jour.

Une diminution significative du taux de « complications périnatales graves » a été observée dans le groupe « intervention » comparativement au groupe « observation » qui ne bénéficiait pas de prise en charge (1% vs 4%).

En 2009, l'étude réalisée par Landon *et al.* (55) a évalué l'intérêt de la prise en charge des formes modérées de diabète gestationnel sur la morbidité materno-fœtale.

Il s'agit d'une étude multicentrique, randomisée, de 958 femmes vues entre 24 et 31 semaines de gestation, ayant une glycémie à jeun inférieure à 0,95g/l mais un résultat anormal lors du test HGPO.

Les patientes étaient randomisées soit dans le groupe « intervention » composé de 458 femmes, soit dans le groupe « observation » avec 473 femmes. Le groupe « observation » a été suivi de façon habituelle, alors que le groupe « intervention » a eu une prise en charge diététique, associée à une auto-surveillance glycémique et à une insulinothérapie si besoin. Le critère de jugement principal choisi était un critère composite regroupant la prématurité, la mortalité périnatale et les complications néonatales incluant l'hyper-bilirubinémie, l'hypoglycémie, l'hyper-insulinémie et les traumatismes obstétricaux.

Cette étude n'a pas pu montrer de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne le critère composite. En revanche, on observe une diminution du poids de naissance, de la macrosomie, de la graisse néonatale, de la dystocie des épaules ainsi que du taux de césarienne.

La prise en charge des formes modérées était également associée à une réduction de la pré-éclampsie et de l'hypertension artérielle gravidique. Il convient de noter que la prise de poids a été moins importante dans le groupe « intervention » que dans le groupe « observation » ( $2,8 \pm 4,5$  kg vs  $5,0 \pm 3,3$  kg) (55).

Complications	Crowther CA et al. NEJM, 2005		Landon MB et al. NEJM 2009	
	Traitement interventionnel	Traitement observationnel	Traitement interventionnel	Traitement observationnel
<b>Pour la mère</b>				
Déclenchement du travail	39%	29%	27%	27%
Césarienne	31%	32%	27%	34%
<b>Pour le nouveau-né</b>				
Poids de la naissance(g) +/- un écart type	3335 +/- 551	3482 +/- 660	3302 +/- 502	3408 +/- 589
Poids > 90 <sup>ème</sup> percentile	13%	22%	7%	15%
Macrosomie	10%	21%	6%	14%
Dystocie de l'épaule	1%	3%	1,50%	4%
Hypoglycémie	7%	5%	5%	7%
Admission en unité néonatale	71%	61%	9%	12%
Complications périnatales composites	1%	4%	32%	37%
Décès	0%	1%	0%	0%

Tableau VII : le résumé des deux études interventionnelles (54, 55)

Dans les deux études, la prise en charge thérapeutique a permis de réduire très significativement les complications liées à la croissance fœtale.

L'effet de cette prise en charge a depuis été confirmé par une méta-analyse de 5 essais cliniques, sur un critère composite de morbi-mortalité périnatale (risque relatif de 0,32), comprenant la macrosomie, le risque de pré-éclampsie, les inductions du travail mais pas le recours aux césariennes (risque relatif de 0,94) (56).

### *2°) Les objectifs et la surveillance glycémique capillaire*

En France, le CNGOF recommande des glycémies à jeun inférieures à 0,95g/l (il n'y a, à ce jour, aucune étude interventionnelle validant le seuil de 0,92g/l comme objectif thérapeutique) et inférieures à 1,20g/l pour celles mesurées 2 heures après un repas.

Le CNGOF recommande la réalisation minimale de quatre mesures glycémiques quotidiennes : le matin à jeun, puis 2 heures après chacun des trois repas (52). L'objectif de cette surveillance glycémique est une adaptation des comportements diététiques et une adaptation de l'insulinothérapie, afin d'obtenir une baisse du niveau glycémique et la réduction du risque de complications à moyen terme.

### *3°) Les règles hygiéno-diététiques*

La prise en charge optimale sur le plan nutritionnel doit permettre d'assurer les besoins nutritionnels nécessaires à la grossesse et le maintien de l'euglycémie. (52, 57, 58).

La majorité des femmes atteintes de diabète gestationnel normalisent leur glycémie grâce aux règles hygiéno-diététiques.

D'après le CNGOF, le traitement doit comporter une prescription diététique individuelle en tenant compte de l'IMC pré-conceptuel, de la prise de poids gestationnelle, ainsi que des habitudes alimentaires :

- l'apport recommandé est entre 25 et 35 kcal/kg/j
- une restriction calorique est adaptée en cas d'obésité mais ne doit pas être inférieure à 1600 kcal/j. Le niveau énergétique peut cependant être réduit lorsque la prise pondérale dépasse 1,8kg/mois chez la femme de poids normal, et 0,9kg/mois chez la femme obèse. Dans les autres situations, les apports sont de l'ordre de 1800 à 2200 Kcal/j.
- dans tous les cas, la présence d'une cétonurie fréquente doit faire élargir la ration énergétique

- l'alimentation doit comporter un apport en hydrates de carbone de 40% à 50% de l'apport calorique total, en privilégiant les glucides de faible index glycémique et des fibres
- l'apport glucidique doit être réparti sur les trois repas et évité en dehors des repas

#### 4°) *L'activité physique*

L'exercice physique a également sa place dans la prise en charge. Le CNGOF recommande une activité d'au moins 30 minutes par jour, trois à cinq fois par semaine en l'absence de contre-indication obstétricale. Les femmes les plus actives physiquement présentent moins d'incidence de diabète gestationnel et la prévention du diabète gestationnel concourt à réduire l'incidence de l'obésité et du diabète de type 2, et ce, autant chez la mère que chez l'enfant. (59). Il a été montré que l'activité physique permet une amélioration de l'insulinosensibilité qui peut éviter le recours à l'insuline (60).

#### 5°) *L'insulinothérapie*

L'insulinothérapie est recommandée quand les patientes n'arrivent pas à obtenir ou à maintenir les objectifs glycémiques malgré le respect des règles hygiéno-diététiques après 7 à 10 jours (52). L'insulinothérapie doit permettre de contrôler les glycémies pré et postprandiales. L'insuline reste le traitement de choix du diabète gestationnel car elle ne passe pas la barrière placentaire. Différents types d'insulines sont utilisés, à savoir les analogues d'action rapide et les insulines lentes.

##### a) Les insulines d'action rapide

Parmi les insulines d'action rapides, les analogues lispro (Humalog) et aspart (Novorapid) sont les plus utilisés et ont l'AMM (autorisation de mise sur le marché) au cours de la grossesse. Ils permettent de diminuer l'hyperglycémie post-prandiale en correspondant parfaitement aux profils glycémiques après les repas (61).

##### b) Les insulines semi-lentes et lentes

En France, les insulines d'action semi-lentes de type NPH (Insulatard NPH et Umuline NPH) étaient principalement utilisées au cours de la grossesse. Leur profil cinétique en forme de cloche 4 heures après l'injection n'était néanmoins pas assez physiologique et pouvait entraîner des hypoglycémies nocturnes.

Les analogues lents de l'insuline, beaucoup plus physiologiques, n'entraînent pas d'hypoglycémie nocturne et leur utilisation est plus simple.

L'insuline glargine (Lantus) a obtenu fin 2011 une levée de restrictions à la suite de nombreux cas de pharmacovigilance prouvant son innocuité chez les femmes enceintes. Une méta-analyse publiée par Pollex démontre une efficacité et une sécurité accrues de l'insuline glargine, comparée à l'insuline NPH (62).

L'insuline levemir a obtenu l'approbation par la U.S. Food and Drug Administration (FDA) en avril 2012, à la suite d'une étude réalisée par Mathiesen en 2011 (63). Cette publication a permis une levée de la restriction pour l'utilisation de cette insuline au cours de la grossesse.

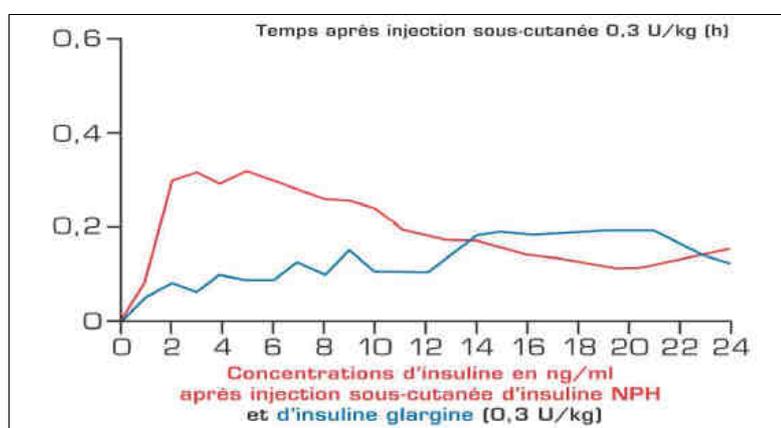


Figure 4010 : les profils cinétiques de l'insuline NPH et de l'insuline glargine ([pharmacomedicale.org](http://pharmacomedicale.org), 2004)

Le schéma d'insulinothérapie proposé comporte une injection d'insuline rapide avant chaque repas, si les glycémies post-prandiales sont élevées, et une injection d'insuline d'action lente, au dîner ou au coucher, si la glycémie à jeun au réveil est élevée.

Les doses d'insuline doivent être augmentées rapidement de 2 en 2 unités, voire de 4 en 4 unités chez la femme obèse, jusqu'à obtention des objectifs glycémiques  $< 0,95\text{g/l}$  à jeun et  $< 1,20\text{g/l}$  en postprandiale.

Une véritable éducation de la patiente devra donc être réalisée comme pour tout diabétique. Concernant la pompe à insuline, il n'existe pas de données dans le traitement du diabète gestationnel.

## 6°) Les antidiabétiques oraux

Il est parfois difficile d'avoir une bonne acceptabilité et une bonne observance des injections quotidiennes d'insuline. L'utilisation des antidiabétiques oraux pourrait donc être une alternative thérapeutique intéressante pour le traitement du diabète gestationnel. Mais les antidiabétiques oraux n'ont pas l'AMM pendant la grossesse en France.

De récentes études montrent que certains antidiabétiques oraux ne traverseraient pas la barrière fœto-placentaire et ne seraient ni tératogènes, ni responsables de complications néonatales. Ils seraient efficaces dans le contrôle glycémique des femmes enceintes diabétiques. Deux molécules ont été étudiées au cours de la grossesse : la metformine et le glibenclamide.

### a) Le glibenclamide

Le glibenclamide est un sulfamide hypoglycémiant qui a fait l'objet de plusieurs études nord américaines. Langer et al, dans un essai randomisé contrôlé (64), compare le glibenclamide à l'insuline chez 404 femmes présentant un diabète gestationnel. Le glibenclamide ne traverse pas la barrière fœto-placentaire, même à des doses 100 fois supérieures aux doses thérapeutiques.

L'atteinte des objectifs glycémiques (82% vs 88%) et la survenue des complications périnatales (macrosomie : 12% vs 13%) étaient comparables dans les deux groupes, l'un traité avec le glibenclamide, l'autre avec l'insuline. Seulement 4% des patientes insuffisamment contrôlées avec le glibenclamide ont dû recevoir de l'insuline.

Ce travail a donc permis de conclure que le glibenclamide pourrait être une alternative à l'insuline pour le traitement du diabète gestationnel (64).

### b) La metformine

La metformine appartient à la classe des biguanides. Une étude randomisée, multicentrique a été réalisée chez 751 femmes avec un diabète gestationnel nécessitant une insulinothérapie. Cette étude a comparé l'efficacité et la sécurité de la metformine comparée à l'insuline (65). 373 femmes ont reçu de la metformine et 378 femmes de l'insuline.

Les doses de metformine, variant de 500 à 2500mg, ont été adaptées à la glycémie. Les valeurs cibles étaient les suivantes : à jeun  $<0,99\text{g/l}$  et  $<1,26\text{g/l}$  2h après un repas.

Il a été nécessaire d'y associer une insulinothérapie dans 46% des cas.

Dans cette étude, les complications majeures, évaluées sur un critère composite ont été comparées dans les 2 groupes :

- hypoglycémies néonatales
- détresse respiratoire dans les 24 heures après la naissance
- hyperbilirubinémie
- traumatisme à la naissance
- prématurité
- score d'Apgar à 5 minutes < 7

Les critères secondaires pris en compte sont :

- l'anthropométrie néonatale
- l'évolution pondérale chez la mère et chez l'enfant,
- les complications hypertensives
- la glycémie
- la tolérance glucidique à 6/8 semaines
- la satisfaction maternelle par rapport au traitement

Concernant le critère du jugement primaire, la différence pour l'incidence des complications néonatales n'est pas significative : 32,2% pour le groupe insuline versus 32% pour le groupe metformine. Pour les critères secondaires, la prise de poids des patientes sous metformine est moindre que sous insuline, la perte de poids en post-partum est supérieure. La metformine a permis une meilleure acceptabilité par les patientes (65).

### 7°) La prise en charge obstétricale

Pour le CNGOF, la prise en charge obstétricale de la femme diabétique dépend de son équilibre glycémique (52), de la présence ou de la survenue de facteurs de risque, des complications ou des pathologies associées.

Les facteurs de risques surajoutés sont :

- obésité
- mauvais équilibre glycémique (plus de 10% de glycémie au-dessus des seuils)
- hypertension artérielle chronique
- macrosomie >97<sup>ème</sup> percentile

a) La prise en charge classique

Le diabète gestationnel est équilibré si moins de 10% des glycémies sont au-dessus des valeurs glycémiques seuils. Un diabète gestationnel équilibré avec ou sans insuline, sans facteurs de risque ou pathologie associée et sans retentissement fœtal (biométrie <97<sup>ème</sup> percentile et pas d'hydramnios) ne justifie pas un suivi clinique différent des autres grossesses.

b) La prise en charge spécifique

En présence de pathologie, de facteurs de risque surajoutés au diabète gestationnel, la prise en charge peut justifier une surveillance rapprochée avec la mesure de la pression artérielle et la recherche d'une protéinurie (52).

Une échographie supplémentaire mensuelle avec doppler et une surveillance accrue du [rythme cardiaque fœtal \(RCF\)](#) sont proposées afin d'analyser la croissance et la vitalité fœtale.

1) En cas de menace d'accouchement prématuré

Les inhibiteurs calciques et les antagonistes de l'ocytocine peuvent être utilisés sans précaution spécifique. Les bêtamimétiques ne doivent être utilisés qu'en dernier recours et avec une surveillance glycémique rapprochée afin d'éviter le risque d'hypoglycémie brutale et majeure.

2) En cas de corticothérapie anténatale

Si une maturation pulmonaire fœtale doit être réalisée (glucocorticoïdes), une surveillance glycémique rapprochée doit être mise en place 6 fois par jour (en pré-prandial et 2 heures après chaque repas). Une insulinothérapie sera prescrite si les glycémies restent supérieures à 1,10g/l à jeun et supérieures à 1,50g/l 2 heures après un repas.

Chez une femme n'ayant pas encore été dépistée, le dépistage du diabète gestationnel ne pourra être réalisé que 10 jours après la dernière prise de glucocorticoïdes.

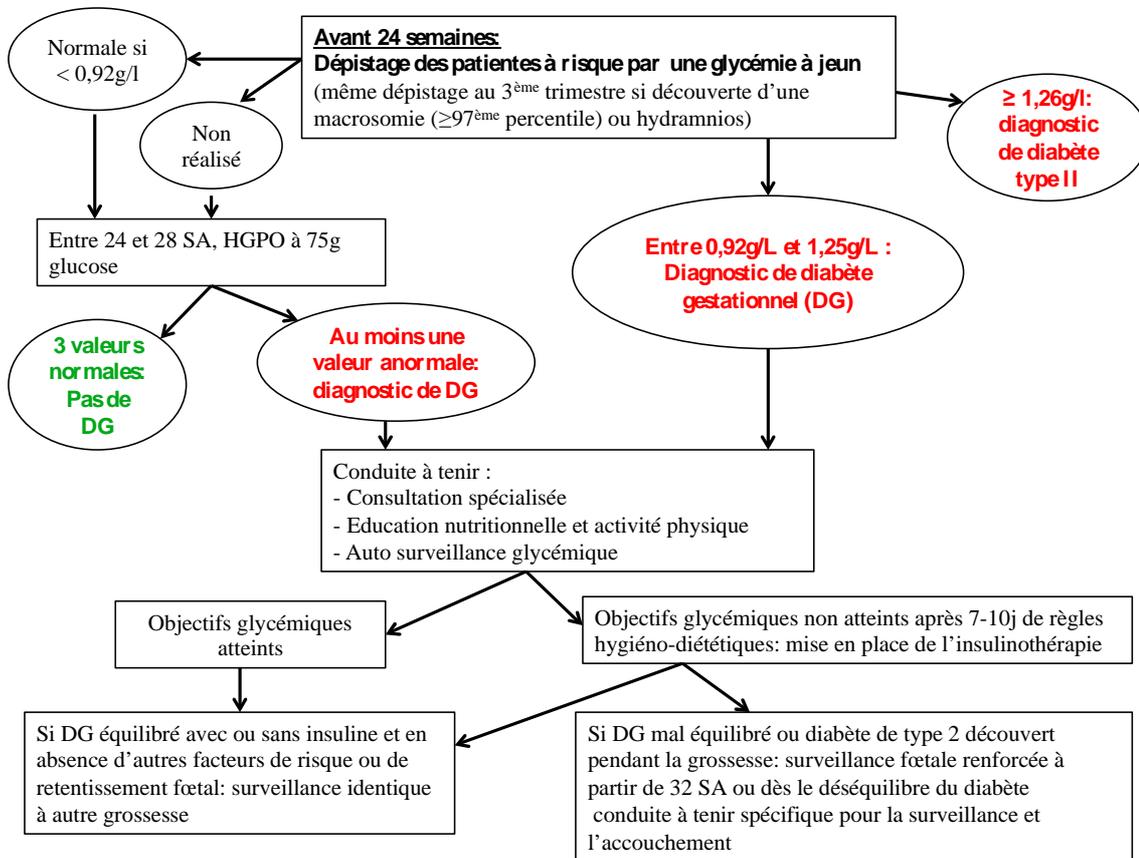


Figure 441: Le diagramme de synthèse du dépistage du diabète gestationnel

## VII) Discussion

A partir de l'étude HAPO et du consensus international publié par l'IADPSG, les recommandations françaises préconisent un dépistage ciblé, fondé sur la présence de facteurs de risque. Mais on peut s'interroger sur la pertinence et les conséquences de ces nouvelles recommandations.

Le diabète gestationnel voit une augmentation de sa prévalence dans le temps. Cette pathologie s'accompagne de complications materno-fœtales à court et à long termes.

Plusieurs études ont prouvé l'efficacité actuelle et future de la prise en charge thérapeutique du diabète gestationnel sur la réduction des complications materno-fœtales. Ainsi, la réalisation d'un dépistage à partir de ces nouvelles recommandations semble justifiée.

### *1°) La prévalence*

L'augmentation de la prévalence du diabète gestationnel est due à plusieurs éléments :

- les divergences méthodologiques des différentes études ayant mesuré cette prévalence au cours du temps
- l'augmentation du dépistage du diabète gestationnel à partir des années 1990
- l'évolution des modes de vie avec une baisse de l'activité physique, une hausse de la sédentarité ainsi qu'une malnutrition entraînant surpoids et obésité
- l'âge maternel en constante élévation quelle que soit l'ethnie

Les facteurs de risque comme l'obésité et le surpoids ainsi que la sédentarité et le manque d'activité physique peuvent être modulables.

Il est donc important de contrôler ces facteurs de risque, pour obtenir la diminution de l'augmentation de la prévalence du diabète gestationnel, grâce à une politique de prévention et d'éducation efficace.

L'efficacité de la prévention est d'ailleurs scientifiquement prouvée. La majorité des bases factuelles, à cet égard, proviennent d'études réalisées sur les groupes à haut risque, à savoir les personnes en surpoids souffrant d'un certain déficit du métabolisme du glucose mais pas encore du diabète.

En Finlande, une étude a montré que les interventions visant à améliorer les comportements alimentaires et l'activité physique, chez les personnes à haut risque de contracter le diabète, ont permis de réduire ce risque de 58% sur six ans (66).

Jusqu'à ce jour, aucune étude n'a été publiée concernant les conséquences des nouvelles recommandations françaises en matière de prévalence du diabète gestationnel. En se fondant sur les résultats de l'étude HAPO, l'IADPSG estime que la prévalence du diabète gestationnel atteint 17,8%. En effet, dans cette étude, 1,7% des patientes étaient exclues en raison d'une glycémie à jeun supérieure à 1,05g/l ou d'une glycémie à deux heures après l'HGPO supérieure à 2,00g/l, il s'agissait d'un diabète de type 2 préexistant ; la glycémie à jeun révélait un diabète gestationnel chez 8,3% de l'étude et l'HGPO identifiait un diabète gestationnel pour 7,8% (5,7% par la glycémie à une heure et 2,1% par la glycémie à deux heures après l'HGPO).

Cependant, ce chiffre de 17,8% concerne un dépistage systématique et non un dépistage ciblé comme le préconisent les sociétés savantes françaises. Dans ce contexte, il serait intéressant de réaliser une étude pour évaluer la prévalence du diabète gestationnel après application des nouvelles recommandations françaises. Cette étude permettrait également d'évaluer les incidences économiques, inconnues à ce jour, de ces nouveaux critères de dépistage et de diagnostic du diabète gestationnel.

## *2°) Le dépistage*

Les recommandations de l'IADPSG conduisent à identifier un groupe de femmes présentant les critères de diabète gestationnel alors qu'elles étaient considérées comme indemnes avec les anciens critères de l'OMS.

Une étude prospective longitudinale autrichienne (67) a appliqué les nouveaux critères de diagnostic du diabète gestationnel chez 1466 femmes enceintes. En comparant les résultats par rapport aux anciens seuils, les nouveaux critères ont permis de dépister davantage de femmes atteintes de diabète gestationnel (49% vs 46%) et de détecter plus de complications néonatales (+ 4,50% de macrosomie et + 3,26% de césariennes).

Pour une population européenne, cette étude valide donc les nouveaux critères de dépistage du diabète gestationnel de l'IADPSG, en montrant que la proportion supplémentaire de diabètes gestationnel diagnostiquée est justifiée.

Comme l'a montré l'étude HAPO, il existe une relation continue entre la glycémie maternelle et les complications materno-fœtales, mais il n'existe pas de seuil glycémique au-delà duquel ces complications sont majorées, l'association étant linéaire et continue.

Les sociétés savantes françaises recommandent un dépistage ciblé selon la présence d'un ou plusieurs facteurs risque (âge  $\geq 35$  ans, IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>, antécédent de diabète de type 2 chez les apparentés du 1<sup>er</sup> degré, antécédent de macrosomie et/ou antécédent de diabète gestationnel) avec la mesure d'une glycémie à jeun au premier trimestre. En fonction du résultat de cette glycémie, la réalisation d'une HGPO avec 75 grammes de glucose sera réalisée entre la 24<sup>ème</sup> et 28<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée.

La discussion entre un dépistage universel et sélectif a reposé sur des arguments de performance diagnostique, faisabilité, bénéfices apportés en termes de survenue de complications et rapport coût/efficacité. En l'absence de facteurs de risque, il n'est pas démontré qu'il y ait un bénéfice du rapport coût/efficacité favorable au dépistage systématique. Ceci peut être nuancé par le fait que, dans certaines régions, des populations ont des facteurs de risque très importants, comme le surpoids ou l'obésité, ce qui explique que le dépistage concerne un nombre important de femmes.

Par ailleurs, il faut prendre en compte le fait qu'avec les nouveaux critères diagnostiques, la prévalence des patientes atteintes de diabète gestationnel augmentera et qu'il conviendra de proposer une prise en charge thérapeutique à toutes ces femmes.

Parmi les femmes enceintes atteintes de diabète gestationnel, il existe un pourcentage de femmes ne présentant aucun facteur de risque. Ces patientes, qui constituent la catégorie la plus à risque, ne bénéficieront pas du dépistage de diabète gestationnel en raison de l'absence de ces facteurs de risque et elles ne bénéficieront donc d'aucune prise en charge thérapeutique. D'après l'étude DIAGEST (33), 37,2% des femmes enceintes étaient atteintes de diabète gestationnel sans avoir de facteur de risque.

### *3°) La prise en charge thérapeutique*

Les nouvelles recommandations dans le diagnostic du diabète gestationnel n'entraînent pas de modifications dans la prise en charge thérapeutique. Cette prise en charge repose sur les mesures hygiéno-diététiques, l'auto-surveillance glycémique et l'insulinothérapie si nécessaire. Il est donc indispensable d'informer les patientes sur les mesures hygiéno-diététiques, les intérêts d'exercer une activité physique régulière et la pratique de l'auto-surveillance glycémique.

L'activité physique régulière est recommandée car elle est un facteur protecteur du diabète gestationnel en améliorant l'insulinosensibilité. Elle permet de diminuer les glycémies postprandiales et de réduire le recours à l'insuline.

L'auto-surveillance glycémique est indispensable pour que les femmes puissent adapter leur diététique et s'orienter vers la mise sous insuline en cas d'équilibre glycémique insuffisant, ainsi que d'en adapter les doses.

En cas de déséquilibre glycémique, l'insulinothérapie est le seul traitement actuellement recommandé en France mais l'utilisation des antidiabétiques oraux pourrait se développer à l'avenir car de nombreuses études les comparant à l'insuline apportent des conclusions intéressantes. Les antidiabétiques oraux ont une efficacité proche, dans 80% des cas, et une innocuité identique à celle de l'insuline. Ils sont mieux acceptés et plus facilement gérés que l'insuline par les patientes ; leur utilisation entraînerait une réduction significative du coût dans la prise en charge des patientes diabétiques. Ces antidiabétiques représentent un bénéfice encore plus évident dans les pays défavorisés, où les populations sont souvent non alphabétisées, vivent dans une grande précarité, dans un habitat dispersé, et avec une prévalence pour le diabète gestationnel fortement augmentée.

Le diabète gestationnel nécessite une prise en charge complète et multidisciplinaire impliquant la coopération des différents professionnels notamment les diabétologues, gynécologues, obstétriciens, médecin traitants, diététiciens... Le pharmacien a également un rôle d'écoute et de conseil, qui peut être utile à la patiente. De plus, son implication pourrait être à l'avenir une des solutions dans le dépistage du diabète gestationnel. Le maillage territorial et l'accès aisé aux officines permettraient aux femmes enceintes d'avoir facilement un dépistage avant 24 semaines d'aménorrhée avec une glycémie à jeun. Des fonctionnements en réseau pourraient donc être proposés avec les professionnels de santé.

## **Conclusion**

A partir des résultats de l'étude HAPO et de la publication d'un consensus par l'IADPSG, les sociétés savantes françaises, telles que le CNGOF et la SFD, ont proposé un référentiel sur les nouvelles modalités de dépistage en précisant les critères diagnostiques du diabète gestationnel.

La proposition de ces nouveaux critères est basée sur un dépistage ciblé en présence de facteurs de risque. Ces recommandations présentent l'intérêt de permettre une meilleure prévention des complications périnatales et de repérer plus précocement les patientes risquant de développer un diabète ultérieur.

Les nouveaux critères proposés sont plus sensibles et aboutissent à une nette augmentation de la prévalence du diabète gestationnel, nécessitant des moyens humains et financiers supplémentaires. Cette majoration des coûts est justifiée par la diminution des complications périnatales, grâce à la prise en charge plus précoce du diabète gestationnel.

L'obésité est également un problème majeur car elle entraîne une augmentation du risque de la survenue du diabète gestationnel et des complications périnatales. Sa prévalence augmente également considérablement.

L'intérêt de sa prévention par l'éducation est donc essentiel en insistant sur les mesures hygiéno-diététiques et la pratique d'une activité physique régulière.

Les alternatives thérapeutiques à l'insuline comme les antidiabétiques oraux, plus simples à utiliser, pourraient être une solution d'avenir afin d'améliorer la qualité de la prise en charge des femmes diabétiques et diminuer les coûts à grande échelle.

Pour faire face à l'augmentation de la prévalence du diabète gestationnel, tout en conservant une excellente qualité de prise en charge, la coopération entre les professionnels de santé a un rôle primordial. C'est grâce à leur implication quotidienne que ces nouvelles recommandations permettront une prévention efficace, un dépistage adapté à la population et une prise en charge optimale du diabète gestationnel.

## Bibliographie

1. Proceedings of the 4th international workshop-conference on gestational diabetes mellitus. Chicago, Illinois, USA. 14-16 march 1997. *Diabetes care* 1998;21(Suppl 2):B1-167
2. World Health Organization (WHO). WHO report on the global survey on the progress in national chronic diseases prevention and control ; Survey-2009. Geneva : WHO, 2010
3. Eschwege E., *et al*, Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité. 2009.
4. Crépin G., Des morts maternelles évitables. *Bulletin d'Epidémiologie Hebdomadaire*, 2010. 2(3): p. 9.
5. Saucedo M., Epidémiologie des morts maternelles en France *Bulletin d'Epidémiologie Hebdomadaire*, 2010. 2(3): p. 10-14.
6. Hunt K.J., Schuller K.L., The increasing prevalence of diabetes in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2007. 34(2): p. 173-99, vii.
7. Vendittelli F., *et al*, [Audipog perinatal network. Part 1: principal perinatal health indicators, 2004-2005]. *Gynecol Obstet Fertil*, 2008. 36(11): p. 1091-100.
8. Ferrara A., Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus: a public health perspective. *Diabetes Care*, 2007. 30 Suppl 2: p. S141-6.
9. Getahun D., *et al*, Gestational diabetes in the United States: temporal trends 1989 through 2004. *Am J Obstet Gynecol*, 2008. 198(5): p. 525 e1-5.
10. Anna V., *et al*, Sociodemographic correlates of the increasing trend in prevalence of gestational diabetes mellitus in a large population of women between 1995 and 2005. *Diabetes Care*, 2008. 31(12): p. 2288-93.
11. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. National Diabetes Data Group. *Diabetes*, 1979. 28(12): p. 1039-57.
12. Carpenter M.W., Coustan D.R., Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*, 1982. 144(7): p. 768-73.
13. Reece E.A., G. Leguizamon, and A. Wiznitzer, Gestational diabetes: the need for a common ground. *Lancet*, 2009. 373(9677): p. 1789-97.
14. Naylor C.D., *et al*, Selective screening for gestational diabetes mellitus. Toronto Trihospital Gestational Diabetes Project Investigators. *N Engl J Med*, 1997. 337(22): p. 1591-6.

15. Solomon C.G., *et al*, A prospective study of pregravid determinants of gestational diabetes mellitus. *Jama*, 1997. 278(13): p. 1078-83.
16. Danilenko-Dixon D.R., *et al*, Universal versus selective gestational diabetes screening: application of 1997 American Diabetes Association recommendations. *Am Obstet Gynecol*, 1999. 181(4): p. 798-802.
17. Rapport de synthèse sur le dépistage et le diagnostic du diabète gestationnel. 2005: Haute Autorité de Santé.
18. Kim C., *et al*, Does frank diabetes in first-degree relatives of a pregnant woman affect the likelihood of her developing gestational diabetes mellitus or nongestational diabetes? *Am J Obstet Gynecol*, 2009. 201(6): p. 576 e1-6.
19. Beardsall K., Diderholm B.M., Dunger D.B., Insulin and carbohydrate metabolism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2008. 22(1): p. 41-55.
20. Vambergue A., *et al*, [Pathophysiology of gestational diabetes]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 2002. 31(6 Suppl): p. 4S3-4S10.
21. Shao J., *et al*, Decreased insulin receptor tyrosine kinase activity and plasma cell membrane glycoprotein-1 overexpression in skeletal muscle from obese women with gestational diabetes mellitus (GDM): evidence for increased serine/threonine phosphorylation in pregnancy and GDM. *Diabetes*, 2000. 49(4): p. 603-10.
22. Pratipanawatr W., *et al*, Skeletal muscle insulin resistance in normoglycemic subjects with a strong family history of type 2 diabetes is associated with decreased insulin-stimulated insulin receptor substrate-1 tyrosine phosphorylation. *Diabetes*, 2001. 50(11): p. 2572-8.
23. Handwerger S., Freemark M., The roles of placental growth hormone and placental lactogen in the regulation of human fetal growth and development. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2000. 13(4): p. 343-56.
24. Barbour L.A., *et al*, Human placental growth hormone causes severe insulin resistance in transgenic mice. *Am J Obstet Gynecol*, 2002. 186(3): p. 512-7.
25. Barbour L.A., *et al*, Increased P85 alpha is a potent negative regulator of skeletal muscle insulin signaling and induces in vivo insulin resistance associated with growth hormone excess. *J Biol Chem*, 2005. 280(45): p. 37489-94.
26. Sivan E., *et al*, Leptin in human pregnancy: the relationship with gestational hormones. *Am J Obstet Gynecol*, 1998. 179(5): p. 1128-32.
27. Enquobahrie D.A., *et al*, Global placental gene expression in gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*, 2009. 200(2): p. 206 e1-13.

28. Robitaille J., Grant A.M., The genetics of gestational diabetes mellitus: evidence for relationship with type 2 diabetes mellitus. *Genet Med*, 2008. 10(4): p. 240-50.
29. Kirwan J.P., *et al*, TNF-alpha is a predictor of insulin resistance in human pregnancy. *Diabetes*, 2002. 51(7): p. 2207-13.
30. Haute Autorité de Santé. (page consultée le 22/05/12). Rapport de synthèse sur le dépistage et le diagnostic du diabète gestationnel
31. Kjos S.L., Buchanan T.A., Gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 1999. 341(23): p. 1749-56.
32. Boulet S.L., *et al*, Macrosomic births in the United States: determinants, outcomes and proposed grades of risk. *Am J Obstet Gynecol*, 2003. 188(5): p. 1372-8.
33. Vambergue A., *et al*, Is mild gestational hyperglycaemia associated with maternal and neonatal complications? The Diagest Study. *Diabet Med*, 2000. 17(3): p. 203-8.
34. Pedersen J., Weight and length at birth of infants of diabetic mothers. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 1954. 16(4): p. 330-42.
35. Metzger B.E., *et al*, Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*, 2008. 358(19): p. 1991-2002
36. Viville B., Langer B., Treisser A., *Médecine fœtale et néonatale*. Ed SPRINGER. 2004. Les conséquences maternelles et fœtales du diabète gestationnel : p. 342-344
37. Lepercq J. Diabète et grossesse : quoi de neuf pour l'obstétricien ?. *Médecine des maladies Métaboliques*. 2007 Sept;1(3):88-92
38. Stotland N.E., *et al*, Risk factors and obstetric complications associated with macrosomia. *Int J Gynaecol Obstet*, 2004. 87(3): p. 220-6.
39. Chu S.Y., *et al*, Maternal obesity and risk of stillbirth: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynaecol*, 2007. 197(3): p. 223-8.
40. Esakoff T.F., *et al*, The association between birthweight 4000gr or greater and perinatal outcomes in patients with and without gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*, 2009. 200(6): p. 672 e1-4.
41. Reece E.A., The fetal and maternal consequences of gestational diabetes mellitus. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 23(3): p. 199-203.
42. Clausen T.D., *et al*, High prevalence of type 2 diabetes and pre-diabetes in adult offspring of women with gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes: the role of intrauterine hyperglycemia. *Diabetes Care*, 2008. 31(2): p. 340-6
43. Hillier T.A., *et al*, Childhood obesity and metabolic imprinting: the ongoing effects of maternal hyperglycemia. *Diabetes Care*, 2007. 30(9): p. 2287-92

44. Clausen T.D., *et al*, Overweight and the metabolic syndrome in adult offspring of women with diet-treated gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009. 94(7): p. 2464-70.
45. Blayo A., Mandelbrot L., Screening and diagnosis of gestational diabetes. *Diabetes Metab*, 2004. 30(6): p. 575-80
46. Mauroy B. *et al*. Progrès en urologie. Paris, France. 1996. L'infection urinaire chez la femme enceinte. vol. 6, n°4, 607-22
47. Kim C., K.M. Newton, and R.H. Knopp, Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care*, 2002. 25(10): p. 1862-8.
48. O'Sullivan J.B., Mahan C.M.. Criteria for oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes* 1964; 13: 278-285.
49. Metzger B.E., *et al*, Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*, 2008. 358(19): p. 1991-2002.
50. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, « International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy », *Diabetes Care* 33, n°3, 2010: 676 -682.
51. Vambergue A., « Expert consensus on gestational diabetes mellitus », *Diabetes & Metabolism* 36, n° 6, Part 2, 2010: 511.
52. Recommandations pour la pratique clinique. Le diabète gestationnel. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 2010; 39:S1-S342
53. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2011; 34: S11-S61
54. Crowther C.A., Hiller J.E., Moss J.R., McPhee A.J., Jeffries W.S. and Robinson J.S. for the Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. Effect of Treatment of Gestational Diabetes Mellitus on Pregnancy Outcomes. *N Engl J Med* 2005; 352: 2477-2486
55. Landon M.B., Spong C.Y., Thom E. *et al*. for the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. A Multicenter, Randomized Trial of Treatment for Mild Gestational Diabetes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1339-1348
56. Horvath K., *et al*, Effects of treatment in women with gestational diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010; 340: c1395
57. Gonzales-Quintero V.H. *et al*, *Diabetes Care* 2007 ; 30:457.
58. Jovanovic L, *Drugs* 2004 ; 64:1401

59. Weissgerber T.L., *et al*, *Appl Physiol Nutr Metab* 2006 ; 31:661.
60. Snapp, C.A. and S.K. Donaldson, Gestational diabetes mellitus: physical exercise and health outcomes. *Biol Res Nurs*, 2008. 10(2): p. 145-55.
61. Torlone E., *et al*., *Acta Diabetol* 2009 ; 46:163.
62. Pollex E.K., *et al*, *Diabetes Care* 2010 ; 33:29.
63. Mathiesen E.R., *et al*, Basal insulin analogues in diabetic pregnancy : a literature review and baseline results of a randomised, controlled trial in type 1 diabetes, *Diabetes Metabol Res* 2011 ; 27 :543-551
64. Langer O *et al*, *N Engl J Med* 2000 ; 343:1134.
65. Rowan, J.A., *et al*, Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med*, 2008. 358(19): p. 2003-15.
66. Tuomilehto J., *et al*, Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *New England Journal of Medicine*, 2001, 344(18):1343–1350.
67. Kautzky-Willer A., *et al*, The impact of risk factors and more stringent diagnostic criteria of gestational diabetes on outcomes in central European women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 May;93(5):1689-95
68. O’Sullivan E.P., *et al* ; Atlantic DIP collaborators. Atlantic Diabetes in Pregnancy (DIP): the prevalence and outcomes of gestational diabetes mellitus using new diagnostic criteria. *Diabetologia* 2011; 54:1670-1675

---

**NOM PRENOM : LEYRAT-SAVIN**

**TITRE DE LA THESE : Le diabète gestationnel : nouvelles recommandations 2012**

---

**RESUME DE LA THESE :**

La problématique du diabète gestationnel est telle que les stratégies de dépistage et de diagnostic du diabète gestationnel ont longtemps fait l'objet de critiques et sont restées très hétérogènes tant au niveau national qu'international. Grace aux résultats de l'étude Hyperglycemia And Pregnancy Outcome (HAPO) et la volonté internationale d'uniformiser les critères de dépistage et de diagnostic, l'International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) a émis des recommandations relatives aux nouvelles méthodes diagnostiques du diabète gestationnel. Cette thèse étudie en détail les nouvelles recommandations de dépistage et de diagnostic du diabète gestationnel en 2012, les conséquences qu'elles entraînent et les avancées actuelles qu'il existe dans la prise en charge du diabète gestationnel.

---

**MOTS CLES :**

DIABETE GESTATIONNEL - RECOMMANDATIONS - DEPISTAGE - DIAGNOSTIC

---

**JURY :**

Président : Mr Alain Pineau, doyen de l'UFR de pharmacie de Nantes

Directeur de thèse : Mr Paul Barrière, professeur des universités

Membre du jury : Mme Agnès Colombel, endocrinologue

---