

**DEPISTAGE SYSTEMATIQUE  
ET PRISE EN CHARGE OPTIMISEE  
DU DIABETE GESTATIONNEL :**  
**Première évaluation au CHU de Limoges,  
après trois ans de pratique**



**THESE**

POUR LE

**DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

*présentée et soutenue publiquement le 2 mai 2001*

par

**Sandrine LASSANDRE**

née le 28 avril 1972 à Guéret (Creuse)

**EXAMINATEURS de la THESE**

Madame le Professeur ARCHAMBEAUD Françoise ..... **PRESIDENT**  
Monsieur le Professeur DE LUMLEY WOODYEAR Lionel .. **JUGE**  
Monsieur le Professeur PHILIPPE Henri-Jean ..... **JUGE**  
Monsieur le Professeur VERGNENEGRE Alain ..... **JUGE**  
Madame le Docteur TEISSIER Marie-Pierre ..... **MEMBRE INVITE**

**UNIVERSITE DE LIMOGES  
FACULTE DE MEDECINE**

---

**DOYEN DE LA FACULTE:**

Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude

**ASSESEURS:**

Monsieur le Professeur LASKAR Marc  
Monsieur le Professeur VALLEIX Denis  
Monsieur le Professeur COGNE Michel

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:**

\* C.S = Chef de Service

<b>ACHARD Jean-Michel</b>	PHYSIOLOGIE
<b>ADENIS Jean-Paul * (C.S)</b>	OPHTALMOLOGIE
<b>ALAIN Jean-Luc (C.S)</b>	CHIRURGIE INFANTILE
<b>ALDIGIER Jean-Claude</b>	NEPHROLOGIE
<b>ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S)</b>	MEDECINE INTERNE
<b>ARNAUD Jean-Paul (C.S)</b>	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
<b>BARTHE Dominique</b>	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
<b>BEDANE Christophe</b>	DERMATOLOGIE
<b>BENSAID Julien</b>	CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE
<b>BERTIN Philippe</b>	THERAPEUTIQUE
<b>BESSEDE Jean-Pierre</b>	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
<b>BONNAUD François (C.S)</b>	PNEUMOLOGIE
<b>BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)</b>	DERMATOLOGIE
<b>BORDESSOULE Dominique (C.S)</b>	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
<b>BOUTROS-TONI Fernand</b>	BIOSTATISTIQUE ET INFORMATIQUE MEDICALE
<b>CHARISSOUX Jean-Louis</b>	ORTHOPEDIE
<b>CLAVERE Pierre</b>	RADIOTHERAPIE
<b>CLEMENT Jean-Pierre (C.S)</b>	PSYCHIATRIE ADULTES
<b>COGNE Michel</b>	IMMUNOLOGIE
<b>COLOMBEAU Pierre (C.S)</b>	UROLOGIE
<b>CORNU Elisabeth</b>	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
<b>COURATIER Philippe</b>	NEUROLOGIE
<b>CUBERTAFOND Pierre (C.S)</b>	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>DARDE Marie-Laure (C.S)</b>	PARASITOLOGIE
<b>DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)</b>	PEDIATRIE
<b>DENIS François (C.S)</b>	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>DESCOTTES Bernard (C.S)</b>	ANATOMIE
<b>DUDOGNON Pierre (C.S)</b>	REEDUCATION FONCTIONNELLE
<b>DUMAS Jean-Philippe</b>	UROLOGIE
<b>DUMAS Michel</b>	NEUROLOGIE
<b>DUMONT Daniel</b>	MEDECINE DU TRAVAIL
<b>DUPUY Jean-Paul (C.S)</b>	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
<b>FEISS Pierre (C.S)</b>	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
<b>GAINANT Alain</b>	CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>GAROUX Roger (C.S)</b>	PEDOPSYCHIATRIE
<b>GASTINNE Hervé (C.S)</b>	REANIMATION MEDICALE
<b>JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile</b>	IMMUNOLOGIE
<b>LABROUSSE François (C.S)</b>	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
<b>LASKAR Marc (C.S)</b>	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
<b>LEGER Jean-Marie</b>	PSYCHIATRIE D'ADULTES
<b>LEROUX-ROBERT Claude (C.S)</b>	NEPHROLOGIE
<b>MABIT Christian</b>	ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
<b>MAUBON Antoine</b>	RADIOLOGIE
<b>MELLONI Boris</b>	PNEUMOLOGIE
<b>MENIER Robert (C.S)</b>	PHYSIOLOGIE
<b>MERLE Louis</b>	PHARMACOLOGIE
<b>MOREAU Jean-Jacques (C.S)</b>	NEUROCHIRURGIE
<b>MOULIES Dominique</b>	CHIRURGIE INFANTILE
<b>NATHAN-DENIZOT Nathalie</b>	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
<b>PERDRISOT Rémy</b>	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
<b>PHILIPPE Henri-Jean (CS)</b>	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE

PILLEGAND Bernard (C.S)	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
PIVA Claude (C.S) (C.S)	MEDECINE LEGALE
RIGAUD Michel (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
ROUSSEAU Jacques	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
SALLE Jean-Yves	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
SAUTEREAU Denis	MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
TREVES Richard (C.S)	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)	RHUMATOLOGIE
VALLAT Jean-Michel (C.S)	CANCEROLOGIE
VALLEIX Denis	NEUROLOGIE
VANDROUX Jean-Claude (C.S)	ANATOMIE
VERGNENEGRE Alain	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
VIDAL Elisabeth (C.S)	EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE-PREVENTION
VIGNON Philippe	MEDECINE INTERNE
VIROT Patrice (C.S)	REANIMATION MEDICALE
WEINBRECK Pierre (C.S)	CARDIOLOGIE
	MALADIES INFECTIEUSES

**PROFESSEUR ASSOCIE A MI-TEMPS**

BUCHON Daniel	MEDECINE GENERALE
---------------	-------------------

**SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS**

POMMARET Maryse

**MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS**

ANTONINI Marie-Thérèse	PHYSIOLOGIE
BOUTEILLE Bernard	PARASITOLOGIE
CHABLE Hélène	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
GILBERT Brigitte	GENETIQUE
JULIA Annie	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
LAPLAUD Paul	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
LEBOUTET Marie-Jo	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES EN (CLD)
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE
MOUNIER Marcelle	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PARAF François	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
PLOY Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	BIostatISTIQUES ET INFORMATIQUE MEDICALE
RONDELAUD Daniel	HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE-CYTOGENETIQUE
YARDIN Catherine	BIOLOGIE-CELLULAIRE

## ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

DEMASLES LOMBIN Laurence	ANATOMIE
TERRO Faradj	BIOLOGIE-CELLULAIRE
BACLET Marie-Claire	HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE-CYTOGENETIQUE
BARRIERE Guislaine	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
CUVILLON Eric	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
DAVID Emmanuelle	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
DONNARD Magali	HEMATOLOGIE
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE
BISSER Sylvie	HEMATOLOGIE
PEYCLIT Agnès	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
PETIT Barbara	ANATOMIE ET CYTOLOGIE
POMMEPUY Isabelle	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
VANDROUX David	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
VERBEKE Sandrine	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE

Je tiens à remercier ici,

**Madame le Professeur ARCHAMBEAUD,**  
Professeur de Médecine Interne  
Médecin des Hôpitaux  
Chef de Service

De me faire l'honneur de présider ce jury,

De m'avoir initiée, au cours de mes années d'étude, à la pratique d'une médecine clinique, proche des patients et à leur écoute,  
D'avoir su me transmettre avec conviction, son goût pour l'Endocrinologie, et, par ses conseils éclairés, toujours m'encourager à poursuivre ma formation dans cette discipline,  
De m'avoir accordé sa confiance pour le choix de ce sujet de thèse.

Ainsi que Messieurs les Professeurs :

**Professeur DE LUMLEY WOODYEAR,**  
Professeur de Pédiatrie  
Médecin des Hôpitaux  
Chef de Service

**Professeur PHILIPPE,**  
Professeur de Gynécologie Obstétrique  
Chirurgien des Hôpitaux  
Chef de Service

**Professeur VERGNENEGRE,**  
Professeur d'Epidémiologie, Economie de la santé, Prévention  
Médecin des Hôpitaux  
Chef de Service

De témoigner, par leur présence au sein de ce jury de thèse, de l'intérêt qu'ils ont bien voulu porter à ce travail.

J'adresse en particulier mes sincères remerciements

**A Madame le Docteur TEISSIER Marie-Pierre,**

Pour l'aide bienveillante qu'elle m'a apportée dans la réalisation de ce travail,

Pour sa disponibilité, son écoute attentive, et la qualité pédagogique de son enseignement, dispensé toujours avec enthousiasme.

Pour les valeurs humaines qu'elle sait faire partager et respecter, dans son exercice quotidien de la médecine.

Qu'elle reçoive ici l'expression de toute ma reconnaissance.

Je remercie également,

L'ensemble des personnels des services de Diabétologie de l'Hôpital du Cluzeau, et de Gynécologie Obstétrique du CHU Dupuytren, qui ont activement collaboré à ce travail en participant au recueil de données auprès des patientes.

Merci donc aux aides-soignantes, diététiciennes, infirmières, sages-femmes, secrétaires et surveillantes d'unité, pour leur aide,

Merci à mes collègues du service d'Endocrinologie,

En espérant que chacun retrouvera, avec l'achèvement de ce travail, la concrétisation de ses efforts.

Je dédie ce travail

A mes parents,

En remerciement des paroles, des sourires et attentions de chaque instant, destinés autrefois à adoucir ma vie d'enfant, qui me laisseront d'éternels souvenirs heureux.

En reconnaissance de leur bienveillance et de leur continuel soutien dans chaque épreuve, qui m'ont permis de suivre librement mon chemin jusqu'ici.

En témoignage de mon immense amour.

A mon frère Franck,

Complice, lui aussi de tous ces moments,

Avec toute ma tendresse et ma profonde affection.

En remerciement également de son aide précieuse, pour la mise en forme de ce travail.

A Franck et Isabelle,

A qui je souhaite de tout cœur la réussite et le bonheur qu'ils méritent.

A mes grands-parents,  
Gilberte, Hélène, Marc et Roger, tous les quatre aussi chers à mon  
cœur,  
Avec l'expression de mes affectueuses pensées.

A toute ma famille, mes proches, mes amis,  
En souvenir de ces moments de bonheur déjà partagés, et dans  
l'attente d'autant de nouvelles joies communes.

# TABLE DES MATIERES

<b>INTRODUCTION</b> .....	9
<b>INTERETS ET ENJEUX</b> .....	9
<b>PROBLEMATIQUE</b> .....	9
<b>PARTIE 1</b> .....	<b>11</b>
<b>I- PHYSIOPATHOLOGIE DU DIABETE GESTATIONNEL</b> .....	<b>11</b>
<b>1/ ADAPTATIONS METABOLIQUES PHYSIOLOGIQUES</b> .....	<b>11</b>
a) Insulinorésistance périphérique (hépatique et musculaire) .....	11
b) Rôle des hormones maternelles à action diabétogène .....	11
c) Besoins accrus en insuline pendant la grossesse .....	13
d) Elévation du taux des triglycérides .....	13
<b>2/ PHENOMENES METABOLIQUES PATHOLOGIQUES AU COURS DU DIABETE GESTATIONNEL</b> .....	<b>13</b>
a) Majoration de l'insulinorésistance .....	13
b) Défaut d'insulinosécrétion créant une situation d'insulinopénie relative .....	14
<b>3/ HYPERINSULINISME FŒTAL REACTIONNEL ET COMPLICATIONS</b> .....	<b>15</b>
<b>4/ PERTURBATIONS METABOLIQUES IN UTERO : CONSEQUENCES AU LONG COURS POUR LA DESCENDANCE</b> .....	<b>16</b>
a) Contribution possible de l'hyperglycémie in utero aux troubles de l'homéostasie glucidique à l'âge adulte .....	16
b) Développement de l'obésité .....	18
c) Survenue d'une hypertension artérielle .....	19
<b>5/ IMPLICATIONS PATHOGENIQUES DU DIABETE GESTATIONNEL DANS LE DEVENIR MATERNEL POST PARTUM</b> .....	<b>20</b>
<b>II- COMPLICATIONS MATERNELLES ET FŒTALES</b> .....	<b>22</b>
<b>1/ CONSEQUENCES MATERNELLES</b> .....	<b>23</b>
a) Pendant la grossesse .....	23
b) Complications maternelles au long cours .....	24
<b>2/ CONSEQUENCES FŒTALES</b> .....	<b>27</b>
a) Conséquences à court terme .....	27
b) Conséquences à long terme .....	37

**PARTIE 2 .....38**

**I- STRATEGIES DE DEPISTAGE ET DE DIAGNOSTIC DU DIABETE GESTATIONNEL ....38**

**1/ COMMENT PROCEDER ? .....38**  
a) Méthodes et critères de référence .....38  
b) Autres méthodes de dépistage .....43  
**2/ QUI DEPISTER ? .....45**  
a) Prévalence du diabète gestationnel .....45  
b) Facteurs de risque classiques .....46  
c) Autres facteurs de risque identifiés .....48  
**3/ QUAND DEPISTER ? .....50**

**II- PRINCIPES DU SUIVI ET DE LA PRISE EN CHARGE DIABETOLOGIQUE .....51**

**1/ OBJECTIFS GLYCEMIQUES .....51**  
**2/ MOYENS THERAPEUTIQUES ET MODALITES DE SURVEILLANCE .....52**  
a) Mesures hygiéno-diététiques .....52  
b) Surveillance de l'efficacité thérapeutique .....57  
c) Insulinothérapie .....58

**PARTIE 3 .....60**

**I- PRESENTATION DE NOTRE ETUDE .....60**

**1/ OBJECTIFS .....60**  
**2/ PERIODE D'ETUDE, RECUEIL DES DONNEES .....60**  
a) Pour toutes les patientes .....60  
b) Pour les patientes identifiées comme ayant un diabète gestationnel ou une hyperglycémie modérée .....62  
**3/ CLASSEMENT DE LA POPULATION PAR GROUPES D'ETUDE .....62**  
**4/ METHODES STATISTIQUES UTILISEES .....63**

**II- DEROULEMENT DU DEPISTAGE, DE LA PRISE EN CHARGE ET DU SUIVI SPECIFIQUES DU DIABETE GESTATIONNEL DEPUIS LA GROSSESSE A LA PERIODE DU POST-PARTUM IMMEDIAT .....64**

**1/ DEPISTAGE ET DIAGNOSTIC .....64**  
**2/ MODALITES DE LA PRISE EN CHARGE DIABETOLOGIQUE INITIALE .....67**  
**3/ SUIVI DIABETOLOGIQUE DE LA GROSSESSE JUSQU'EN POST-PARTUM IMMEDIAT .....68**  
a) Suivi dans le service de Diabétologie .....68

b) Suivi diabétologique dans le service de Gynécologie-Obstétrique .....	70
<b>III- RESULTATS .....</b>	<b>74</b>
<b>1/ CARACTERISTIQUES GENERALES - EPIDEMIOLOGIE .....</b>	<b>74</b>
<b>2/ ETUDE DES CARACTERISTIQUES MATERNELLES SPECIFIQUES ET DU DEROULEMENT DE LA GROSSESSE .....</b>	<b>76</b>
a) Fréquence des facteurs de risque maternels pour le diabète gestationnel selon les groupes .....	76
b) Données concernant la pratique du dépistage-diagnostique .....	81
c) Complications au cours de la grossesse .....	83
d) Données concernant la prise en charge diabétologique .....	84
<b>3/ ETUDE DES COMPLICATIONS PERINATALES .....</b>	<b>86</b>
a) Présentation des données numériques générales .....	87
b) Fréquence des complications dans les 3 groupes .....	87
c) Etude du mode d'accouchement .....	90
<b>IV- DISCUSSION .....</b>	<b>95</b>
<b>1/ DISCUSSION GENERALE .....</b>	<b>95</b>
a) Discussion des stratégies de dépistage et de diagnostic .....	95
b) Principes du suivi et de la prise en charge diabétologique .....	105
c) Complications maternelles et périnatales .....	107
d) Synthèse et propositions .....	113
<b>2/ PERSPECTIVES .....</b>	<b>115</b>
a) Sur la scène internationale .....	115
b) Perspectives en prolongement de notre travail .....	117
 <b>CONCLUSION .....</b>	 <b>119</b>
 <b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	 <b>121</b>
 <b>ANNEXES .....</b>	 <b>140</b>

## INTRODUCTION

Le diabète gestationnel est défini comme un trouble de la tolérance glucidique de sévérité variable, survenant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse, quels que soient le terme et l'évolution dans le post-partum (*Metzger 1991 [1]*).

Si cette définition paraît admise et consensuelle, il n'en est pas de même pour ce qui concerne les critères diagnostiques et les modalités de dépistage de cette affection.

L'hétérogénéité dans les pratiques explique pour une part la variabilité des chiffres de prévalence observés (de 1 à 15 % de toutes les grossesses), selon les auteurs, le type de population étudiée et le test diagnostique utilisé.

Par ailleurs, celle-ci se trouve également influencée par différents facteurs de risque identiques à ceux du diabète de type 2.

La prévalence du diabète gestationnel est par exemple plus élevée dans les populations asiatiques que chez les caucasiennes (*Berkowitz 1992 [2]*).

En France, elle est estimée à 6 % des grossesses lorsque l'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) avec 100 g de glucose est choisie comme test diagnostique (*Vérier-Mine 1994 [3]*).

### **Intérêts et enjeux :**

Depuis les travaux de *O'Sullivan* publiés en 1964 [4-5], le diabète gestationnel est reconnu comme un réel état pathologique et de plus en plus considéré comme relevant du domaine de santé publique, au cours des dix dernières années notamment.

Il expose en effet la femme atteinte d'une part, et le fœtus puis l'enfant à naître de l'autre, à des complications à court, moyen et long terme.

L'enjeu majeur réside donc dans l'amélioration des mesures préventives visant à limiter leur survenue, assortie d'une prise en charge thérapeutique efficace, afin de réduire la morbi-mortalité materno-fœtale et par là même d'améliorer la qualité de vie de cette population, tout en réduisant les coûts médicaux inhérents à la survenue de complications obstétricales puis au développement d'affections chroniques telles que diabète et obésité.

Des données récentes suggèrent que les résultats maternels et néonataux des grossesses compliquées de diabète gestationnel se rapprochent maintenant, en terme de morbi-mortalité et à l'exception de la macrosomie, de ceux obtenus pour des grossesses non diabétiques (*Lucas 1993 [6]*, *Fraser 1994 [7]*) sans que l'on puisse cependant rapporter avec certitude cette amélioration au dépistage lui-même, plutôt qu'à l'amélioration générale des soins prénataux.

### **Problématique :**

Il n'existe toujours pas, à l'heure actuelle, d'accord international sur les modalités diagnostiques du diabète gestationnel et les controverses demeurent, dans la littérature, concernant le test et les critères diagnostiques, la population à dépister, remettant parfois en cause l'existence même du diabète gestationnel en tant qu'entité nosologique spécifique (*Jarrett 1993 [8]*, *Pendergras 1995 [9]*, *Hod 1995 [10]*).

Pour *S.Weitzman*, épidémiologiste à l'université Ben Gurion (Israël), ces difficultés sont liées au fait que "les recommandations pour le dépistage ont été faites sur des bases scientifiques faibles " et également au manque d'un seul test simple et reconnu pour le diagnostic de cette affection [11].

Il est certain que très peu d'études à ce jour ont été conduites en utilisant les principes méthodologiques nécessaires à la validation avec haut niveau de preuve scientifique, du test de dépistage faisant référence actuellement. En effet, une seule étude ayant évalué correctement la valeur diagnostique du test en réalisant à toutes les patientes le test de dépistage précité et le test diagnostique (HGPO) est actuellement publiée (*O'Sullivan 1973* [12]).

*L.Lestuyes* en 1996 [13] exprime la même idée que " l'origine des controverses sur les moyens à mettre en œuvre pour le dépistage tient à la réalisation d'un test biologique relativement lourd, l'hyperglycémie provoquée par voie orale, pour une rentabilité relativement faible et conduisant au diagnostic d'un état hétérogène associant diabète patents aux conséquences obstétricales et périnatales graves et des anomalies plus mineures de la tolérance au glucose responsables d'une morbidité accrue représentée essentiellement par la macrosomie fœtale".

Ainsi, les désaccords persistants entre les institutions médicales et de santé publique ont-ils conduit à l'élaboration d'une large gamme de stratégies allant des attitudes les plus maximalistes vers les plus pragmatiques, auxquelles la communauté scientifique internationale attribue des degrés de validation assez dissemblables.

-----

Les enjeux et difficultés étant exposés en préambule, nous allons aborder dans une première partie, des rappels concernant les éléments établis de physiopathologie du diabète gestationnel, puis ses conséquences materno-fœtales, avant d'envisager dans une seconde partie la revue commentée des différentes stratégies de dépistage et de diagnostic, puis les principes de sa prise en charge thérapeutique. En troisième lieu seront présentés les résultats de la première évaluation menée sur ce thème au CHU de Limoges, leur analyse synthétique et la discussion sous forme de critique constructive, dans le but toujours poursuivi d'améliorer la prise en charge de cette population de patientes et par conséquent leur devenir médical comme celui de leur descendance.

**I-PHYSIOPATHOLOGIE DU DIABETE GESTATIONNEL :**

**1/ Adaptations métaboliques physiologiques :**

**a) Insulinorésistance périphérique (hépatique et musculaire) :**

Une diminution de l'insulinosensibilité s'observe de façon physiologique et atteint 45 à 70% en fin de grossesse, comme l'ont démontré les techniques de clamp euglycémique ou de test de tolérance au glucose intraveineux avec modélisation mathématique (*Cousins 1991 [14], Küh 1991 [15]*).

Sous couvert d'une bonne fonction pancréatique, cette diminution d'insulinosensibilité maternelle est bénéfique, assurant une redistribution des métabolites vers le fœtus en croissance. Les besoins fœtaux sont également satisfaits par le contrôle fœtal des nutriments sous l'influence de messages hormonaux propres (insuline, glucagon).

Chez la mère, l'homéostasie glucidique est maintenue par une interaction délicate des hormones destinées à augmenter le stockage des graisses autorisé par une moindre insulinorésistance au niveau adipocytaire.

Les mécanismes cellulaires intervenant dans l'insulinorésistance au cours de la grossesse ne sont pas très clairement établis, cependant une des hypothèses avancées est celle d'un fonctionnement défectueux au niveau post récepteur adipocytaire de l'insuline, la liaison insuline-récepteur paraissant normale alors que la captation du glucose est diminuée. Un défaut de la protéine de transport du glucose GLUT 4 est suggéré par certains auteurs (*Küh 1998 [16]*).

**b) Rôle des hormones maternelles à action diabétogène (résumé dans le tableau 1) :**

Leur production débute avec l'implantation du trophoblaste et ces hormones modifient immédiatement le métabolisme des nutriments dans le sens d'une redistribution fœtale.

Les œstrogènes :

Produits par l'ovaire et le placenta selon les précurseurs qui l'atteignent à partir des compartiments maternel et fœtal (androgènes d'abord puis dihydroépiandrostérone [DHEA] modifiée au niveau hépatique en 16 alpha hydroxyDHEA avant son aromatisation placentaire en œstriol), ils s'élèvent vers le 35<sup>ème</sup> jour après la conception. Leur propriété anti-insuline reste assez faible.

### La progestérone :

Provenant tout d'abord du corps jaune avec un début d'élévation à 60 jours, sa production placentaire sous forme de 17 hydroxyprogestérone est indépendante de la quantité de précurseurs disponible et ne débute qu'à la 32<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée.

Elle exerce un effet direct sur le métabolisme glucidique (*Hiriis 1986 [17], Kalkhoff 1970 [18]*) avec des propriétés diabétogènes fortes.

### Le cortisol :

Il existe une forte augmentation du cortisol libre, secondaire à l'hyperproduction hépatique de cortisol binding globulin (CBG) avec un effet néoglucogénique majeur. L'hypercortisolémie entraîne une insulino-résistance maternelle responsable d'un retard de la clairance du glucose et d'un accroissement de la quantité de glucose disponible pour le fœtus.

### La prolactine :

Un premier pic est observé (supérieur au taux de la phase lutéale) dans les 32 à 36 jours qui suivent le pic de LH ovulatoire. Il débute juste après l'élévation du taux d'œstradiol qui semble initier la mise en route de la sécrétion de prolactine.

Quel est son rôle dans les premiers jours de la grossesse alors que classiquement cette hormone est avant tout lactotrope au 3<sup>ème</sup> trimestre ?

-tout d'abord une probable fonction lutéotrope en collaboration avec l'hormone chorionique gonadotrophine (hCG) (*Ho Yuen 1980 [19]*).

-son rôle est également évoqué dans la stimulation intercellulaire des cellules  $\beta$  des îlots pancréatiques (*Michaels 1987 [20]*). La prolactine serait nécessaire à un stade précoce de la grossesse comme stimulant de l'hypertrophie des cellules  $\beta$  maternelles et fœtales.

### La somatomammotropine chorionique humaine (hCS) ou hormone lactogène placentaire humaine :

C'est une hormone protéique avec des propriétés biologiques similaires à celles de l'hormone de croissance (GH) hypophysaire.

Elle exerce:

-un probable rôle lutéotrope comme le laisse supposer un premier pic précoce à 45 jours,  
-des effets sur le métabolisme glucidique comme la prolactine, avec un pouvoir diabétogène assez fort,

-des effets également identiques à ceux d'un traitement par GH sur le métabolisme glucidique et lipidique à savoir inhibition du captage périphérique de glucose, stimulation de la libération d'insuline (*Kim 1971 [21]*) et augmentation de la lipolyse à jeun.

**En résumé :** les modifications hormonales précoces de la grossesse peuvent être considérées comme des hormones de contre régulation insulinique destinées à maintenir un apport glucidique suffisant au fœtus. L'ordre d'apparition de l'augmentation de ces hormones lors de la grossesse est inverse à la relative propriété néoglucogénique de chacune d'elles : la première hormone produite est l'hCG (15 premiers jours) sans effet néoglucogénique, les hormones d'apparition plus tardive (50-60 jours) et dont le pic survient pendant le 2<sup>ème</sup> trimestre, cortisol et progestérone, étant les plus diabétogènes.

**Tableau 1 : Augmentation séquentielle et risque diabétogène des hormones pendant la grossesse** d'après *Jovanovic-Peterson L.* Alternative à l'insulinothérapie: régime et exercice physique - In : Journées de diabétologie de l'Hôtel-Dieu 1997

Hormone	Début de l'élévation (jours)	Pics d'élévation (semaines)	Estimation relative du risque diabétogène sur une échelle de 1 à 5 (faible) à (fort)
Œstrogènes	32	26	1
Prolactine	36	10	2
Somatomammotropine chorionique humaine	45	26*	3
Cortisol	50	26*	5
Progestérone	65	32#	4

\* Moment optimal pour dépister le diabète gestationnel

# Moment optimal pour redépister le diabète gestationnel chez des femmes au dépistage négatif à la 26<sup>ème</sup> semaine.

**c) Besoins accrus en insuline pendant la grossesse :**

Les besoins en insuline augmentent progressivement au cours de la grossesse. L'insulinémie s'élève à jeun et l'insulinosécrétion est stimulée par différents sécrétagogues (glucose, acides aminés) (*Kühl 1998 [16]*).

On observe l'hypertrophie et l'hyperplasie des cellules  $\beta$  pancréatiques, en réponse à cette sollicitation intense.

**d) élévation du taux des triglycérides :**

Elle se fait progressivement du 1<sup>er</sup> au 3<sup>ème</sup> trimestre, où le taux est multiplié par 2 par rapport à la limite supérieure admise en dehors de la grossesse.

Les œstrogènes stimulent leur production hépatique. Leur synthèse est favorisée par l'augmentation de la production d'acides gras libres provenant d'une lipolyse accrue, ce qui permet, après oxydation musculaire ou transformation hépatique en corps cétoniques, de fournir de l'énergie tout en épargnant le quota glucidique maternel (*Buchanan 1996 [22]*).

**2/ Phénomènes métaboliques pathologiques au cours du diabète gestationnel :**

**a) Majoration de l'insulinorésistance :**

Plusieurs études suggèrent une insulinosensibilité diminuée de façon supra physiologique par rapport à la situation de grossesse non diabétique, chez les patientes ayant un diabète gestationnel :

-étude de **Clark** en 1997 [23] : évaluation comparative dans un groupe de 127 femmes enceintes sans diabète gestationnel et un autre groupe de 52 femmes enceintes avec diabète gestationnel, de l'évolution des taux d'insuline, peptide C, triglycérides, à jeun et 2 heures après une hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) à 100 g, ainsi que des taux d'acides gras libres et de  $\beta$  hydroxybutyrate à jeun

L'ensemble de ces marqueurs d'insulinorésistance s'avère plus élevé chez les femmes avec diabète gestationnel, y compris après ajustement sur l'indice de masse corporelle (IMC).

Ces facteurs appartenant au syndrome X, paraissent prédictifs du risque de diabète gestationnel.

-étude de **Kautzky-Willer** en 1997 [24] : réalisation d'un test de tolérance au glucose par voie intraveineuse avec modélisation mathématique. Il s'agit de la comparaison de la diminution de l'insulinosensibilité dans 2 groupes de femmes enceintes : un groupe de femmes ayant un poids normal avec diabète gestationnel et un groupe de femmes de poids normal sans diabète gestationnel, par rapport à des femmes contrôles de poids normal non enceintes.

Les résultats confirment une diminution de 88% dans le 1<sup>er</sup> groupe par rapport aux témoins, contre seulement 66% dans le 2<sup>ème</sup> groupe.

Sur le plan physiopathologique, des travaux récents (*Festa 1999* [25]) évoquent un rôle possible du polymorphisme du gène des récepteurs bêta 3-adrénergiques dont la forme mutée Trp64Arg est retrouvée de façon significativement plus fréquente chez les patientes développant un diabète gestationnel et/ou ayant une prise pondérale excessive pendant leur grossesse, comme cela a déjà été démontré chez des patients obèses non enceintes.

Le génotype de ce récepteur pourrait donc être impliqué dans l'accroissement de l'insulinorésistance au cours de la grossesse.

#### **b) Défaut d'insulinosécrétion créant une situation d'insulinopénie relative :**

Lors de la réalisation d'une charge glucosée, la réponse insulinique des femmes ayant un diabète gestationnel est d'une part retardée avec un pic insulinique émoussé, d'autre part diminuée quantitativement, de même la réponse insulinique au repas est diminuée.

Par ailleurs, le taux de pro insuline clivée s'élève à jeun et à 120 mn (*Küh* 1986 [26], *Swinn* 1995 [27]).

Ainsi, le diabète gestationnel survient lorsqu'une femme enceinte présente des capacités limitées d'insulinosécrétion se révélant lors de "l'agression diabétogène" que constitue l'augmentation des hormones maternelles destinée à la redistribution des substrats énergétiques vers le fœtus.

Cette production hormonale est maximale au second trimestre de la grossesse, raison pour laquelle la plus grande prévalence de diabète gestationnel s'observe entre 24 et 28 semaines d'aménorrhée, période à laquelle le dépistage est recommandé.

De nombreuses similitudes apparaissent sur le plan physiopathologique entre le diabète gestationnel et le diabète de type 2 pour ce qui concerne aussi bien leurs facteurs de risque que leurs mécanismes d'insulinorésistance et d'insulinosécrétion défailante, si bien que certains auteurs ont considéré le diabète gestationnel comme un mode de révélation d'un état pré diabétique du diabète de type 2 (*Buchanan* 1995 [28], *Pendergras* 1995 [9]).

De façon moins restrictive, il apparaît que le diabète gestationnel traduit une prédisposition au diabète, le plus souvent de type 2, mais aussi non exceptionnellement de type 1, les marqueurs immunogénétiques pouvant dans ce cas s'avérer d'une certaine utilité (*Freinkel 1985 [29], Catalano 1990 [30]*).

### **3/ Hyperinsulinisme foetal réactionnel et complications :**

Dans les premières étapes du développement foetal, les besoins métaboliques sont satisfaits par des nutriments apportés en continu par le placenta.

Les premières cellules  $\alpha$  et  $\beta$  pancréatiques différenciées apparaissent entre 7 et 10 semaines de gestation (*Gasparo 1969 [31]*) mais leur fonctionnement est différent de chez l'adulte. En effet, les cellules  $\beta$  ne répondent pas par un bolus d'insuline à une charge de glucose. Elles sécrètent habituellement l'insuline selon une courbe monophasique en réponse à un mélange de glucose et d'acides aminés (*Van Assche 1984 [32], Fowden 1980 [33]*).

L'insuline foetale est un facteur de croissance mais qui n'est, que tardivement nécessaire au cours de la grossesse (*Young 1979 [34]*) dans des conditions physiologiques. Au premier trimestre ce sont plutôt l'hormone de croissance pituitaire ou les facteurs de croissance dits "insulin-like" produits par le placenta qui assurent ce rôle.

En cas d'exposition précoce et pathologique à une hyperglycémie d'origine maternelle (le glucose traverse librement la barrière placentaire selon un transport facilité), la sécrétion foetale d'insuline est stimulée, notamment le pic précoce, et la maturation morphologique et fonctionnelle du pancréas s'accélère.

Une hyperinsulinémie foetale dès le premier trimestre semble prédisposer à la macrosomie (étude NIH-DIEP ayant démontré une forte corrélation entre la glycémie maternelle post-prandiale au premier trimestre et le poids de naissance de l'enfant : *Jovanovic-Peterson 1991 [35]*). Cette hyperinsulinémie entraîne un stockage au niveau des adipocytes sensibles à l'insuline, aboutissant à une macrosomie avec excès de masse grasse (30 % contre 16 % chez un enfant issu de mère non diabétique) dont la répartition prédomine en région thoracique, source de complications obstétricales.

Chez la souris NOD (Non Obese Diabetic), il a été mis en évidence que le niveau d'hyperglycémie conditionnait la croissance foetale c'est-à-dire que des animaux modérément hyperglycémiques avec hémoglobine glycosylée (HbA1c) entre 2.5 et 4 % mettent au monde des souriceaux de poids de naissance croissant, proportionnel à l'élévation de l'HbA1c. Cette progéniture a un contenu pancréatique en insuline accru et est plus exposée aux hypoglycémies à la naissance.

En revanche, en cas d'exposition à des hyperglycémies plus sévères (HbA1c de 4 % et plus), les souris présentent un retard de croissance intra-utérin (*Reusens 1984 [36], Hoet 1986 [37]*).

Dans l'espèce humaine, le nadir des glycémies du nouveau-né est inversement proportionnel à la glycémie maternelle maximale pendant l'accouchement.

Une étude japonaise récente (*Sameshima 1999 [38]*) portant sur 60 femmes enceintes avec diabète gestationnel, démontre l'existence d'une corrélation positive entre l'excrétion urinaire de peptide C par le nouveau-né dans les 24 premières heures de vie et son poids de naissance, ce qui signifie que les enfants macrosomes nés de mère diabétique continuent à hypersécréter de l'insuline au premier jour de vie et sont donc exposés au risque d'hyperglycémie.

#### **4/ Perturbations métaboliques in utero : conséquences au long cours pour la descendance :**

##### **a) Contribution possible de l'hyperglycémie in utero aux troubles de l'homéostasie glucidique à l'âge adulte :**

De nombreuses données issues aussi bien d'études épidémiologiques qu'expérimentales ont tenté avec succès d'accréditer la notion d'une contribution de l'hyperglycémie durant la vie fœtale à la survenue d'un diabète chez l'adulte, comme le présupposait *Pederson* en 1954 dans sa théorie reprise par *Freinkel* en 1980 de " **tératogenèse provoquée par les substrats énergétiques**" [39].

Cette théorie admet comme pré-requis que la concentration circulante de l'insuline maternelle et fœtale est la clé du processus pathogène aboutissant à l'altération de la croissance et du développement de l'enfant de mère diabétique :

- L'insulinopénie maternelle, absolue ou relative, provoque une augmentation massive de la concentration de nutriments maternels tels que glucose, acides gras, acides aminés..., afflux qui est responsable d'une hyperinsulinémie fœtale au centre des anomalies hormonales et métaboliques du fœtus, du nouveau-né, et probablement de l'adulte futur qu'il deviendra.

- De plus, ces substrats énergétiques en excès sont capables de modifier l'expression phénotypique des gènes impliqués dans la différenciation fonctionnelle des cellules ce qui aura des conséquences variables selon le moment de l'organogenèse ou du développement fœtal où cet afflux se produit :

- au début, le risque est dominé par les malformations congénitales
- en milieu de grossesse, il peut survenir des troubles du développement du système nerveux central (fin du 1<sup>er</sup> trimestre, 2<sup>ème</sup> trimestre)
- en fin de grossesse, le développement staturo-pondéral et la maturation fonctionnelle du pancréas endocrine seront perturbés. Les cellules productrices d'insuline atteignent un haut degré de différenciation in utero et leur capacité de réplication est assez limitée après la naissance ce qui conduit logiquement à envisager que la détérioration de l'environnement métabolique à ce stade (cas du diabète gestationnel) risque de fixer les anomalies de la tolérance glucidique chez l'enfant à naître et leur pérennisation à plus long terme.

##### **a-1 Arguments en faveur du rôle délétère de l'environnement utérin :**

###### **a11 Données épidémiologiques :**

Plusieurs articles concernant des études rétrospectives ont abouti aux conclusions suivantes :

- la fréquence du diabète de type 2 est beaucoup plus élevée chez les grands-mères maternelles d'enfants atteints de diabète que chez leur grands-mères paternelles, avec une concentration familiale du diabète du côté maternel
- la prévention la plus stricte possible de l'hyperglycémie et de l'intolérance au glucose maternelle pendant la grossesse diminue de façon significative la prévalence du diabète dans la descendance (*Dömer 1987 [40]*)

- la fréquence du diabète est 8 fois plus élevée chez les mères de femmes atteintes de diabète gestationnel que chez les mères de femmes indemnes de la maladie (sur une population étudiée par *Martin et al.* en 1985 [41] de 259 femmes enceintes, avec 166 patientes ayant un diabète gestationnel et 83 non diabétiques). En revanche, pour *Martin et al.*, l'existence d'un diabète paternel n'influe pas sur le risque pour sa fille de développer un diabète gestationnel.

Ceci conforte la théorie de Freinkel, conduisant à penser que le développement fonctionnel pancréatique endocrine des filles de mères diabétiques a été perturbé in utero par l'existence d'un déséquilibre métabolique et que chez ces filles, le déficit fonctionnel pancréatique se révèle à l'âge adulte au cours de sollicitations particulièrement fortes comme au cours de la seconde partie de la grossesse.

De même les résultats d'études prospectives menées chez les Indiens Pima d'Arizona (groupe ethnique à forte consanguinité et présentant la prévalence et l'incidence de diabète de type 2 les plus élevées au monde) (*Knowler 1990* [42], *Pettitt* [43-44-45]) mais aussi chez d'autres populations américaines plus hétérogènes (*Silverman 1995* [46]) sont très évocateurs du rôle joué par l'hyperglycémie fœtale dans le développement de l'intolérance au glucose ultérieure et de l'augmentation de sa prévalence dans le groupe d'enfants nés de mère diabétique de type 2 (prévalence encore plus forte lorsque la mère est déjà diabétique pendant la grossesse, soit 45 %, contre 9 % lorsque le diabète est survenu après la grossesse).

Des travaux plus récents (*Gautier 2000* [47]) ont permis de confirmer que le mécanisme premier dans la survenue d'un diabète de type 2 chez les enfants Pima est l'altération précoce in utero de l'insulinosécrétion en réponse au glucose.

➤ Il existe donc un faisceau d'indications plaçant en faveur d'un effet de l'altération de la glycorégulation maternelle sur l'équilibre glycémique au long cours de l'enfant à naître, sans bien préciser toutefois s'il existe une corrélation linéaire ou plutôt une valeur seuil déterminante pour les effets de la glycémie maternelle.

a12 **Des données expérimentales** sur des modèles animaux (sans l'interférence ici de facteurs génétiques puisque l'hyperglycémie est induite par la streptozotocine ou par une perfusion de glucose pendant la dernière semaine de gestation chez des rats) ont permis d'aboutir à des conclusions également convergentes, en ce sens que l'altération même modérée de l'environnement métabolique fœtal, peut constituer un facteur de risque de diabète chez l'adulte. Le développement du pancréas dans un environnement intra-utérin défavorable apparaît au cœur du processus pathogène.

## **a-2 Intervention de déterminants génétiques :**

Toutefois, la transmission parentale d'éléments génétiques influençant le développement du diabète dans la descendance reste vraisemblable et a été illustrée par d'intéressants travaux récemment publiés par *Lindsay et al.* (2000 [48]).

Le but de cette étude, menée chez les communautés indiennes d'Arizona (Pima et Tohono O'odham), était de rechercher l'éventuel déterminisme génétique exercé sur la corrélation observée dans ces populations, entre petit poids de naissance des enfants et développement chez eux d'anomalies ultérieures de la tolérance glucidique.

Pour cela, les auteurs ont étudié séparément le rôle des antécédents maternels et paternels de diabète dans la survenue d'une hypotrophie fœtale. Ils ont ainsi observé :

- d'une part l'association déjà décrite entre diabète maternel, poids de naissance augmenté chez le nouveau-né et survenue d'un diabète ultérieur dans la descendance,

- d'autre part une corrélation non établie jusqu'alors, entre l'existence d'un diabète paternel et le petit poids de naissance des enfants conduisant lui-même au développement d'un diabète ultérieur (les hypothèses émises pour expliquer cette dernière association, s'appuyant sur les résultats constatés chez les diabétiques MODY, font d'ailleurs également intervenir des facteurs génétiques, comme les gènes modulant l'insulinorésistance / insulinosécrétion qui prédisposeraient à un faible poids de naissance (*Hattersley 1998 [49]*)).

Lindsay et al. concluent de leur travail que le risque de diabète associé à un petit poids de naissance est fortement corrélé à l'existence d'un diabète paternel ce qui suggère ainsi l'intervention probable de déterminants génétiques.

## **b) Développement de l'obésité :**

L'influence de l'environnement utérin sur la croissance et le développement fœtal et néonatal dans l'hyperglycémie chronique du diabète gestationnel a été démontrée tout d'abord dans des **modèles animaux** : les rats qui reçoivent une alimentation riche en hydrates de carbone sont hyperinsulinémiques et hyperglycémiques avant puis pendant la gestation (augmentation de la masse des cellules  $\beta$ ) puis obèses à l'âge adulte. Le poids de naissance de leur progéniture est normal et pourtant, malgré une alimentation normale, ceux-ci deviennent aussi obèses et hyperinsulinémiques. Cela signifierait que l'hyperinsulinémie maternelle expose non seulement la mère elle-même mais aussi sa descendance, à la survenue d'une obésité (*Satyaprasad 1995 [50]*).

Pour ce qui concerne les **travaux épidémiologiques**, l'étude prospective de *Silverman et al. [51]* publiée en 1998 s'est intéressée au suivi de la descendance de femmes diabétiques américaines (ayant eu soit un diabète pré-gravidique, le plus souvent de type 1, soit un diabète gestationnel), suivi réalisé de 1977 à 1983, c'est-à-dire de la naissance des enfants jusqu'à leurs 17 ans.

L'étude a consisté en l'évaluation dans chaque groupe, du développement statur pondéral et neuro-psychologique d'une part, et de paramètres métaboliques tels que l'intolérance au glucose d'autre part, avec pour objectif de tester l'hypothèse selon laquelle le développement post natal et à long terme est modifié par les manifestations métaboliques in utero :

- la prévalence de l'obésité apparaît significativement augmentée à partir de l'âge de 5 ans chez les enfants de mère diabétique, sans qu'il n'existe en revanche au sein de ce groupe, de différence selon le type de diabète maternel. La situation est retrouvée identique à l'adolescence.

- sur le plan physiopathologique, l'obésité semble être le résultat d'une double empreinte génétique et phénotypique :

➤ en faveur d'un déterminisme génétique, la mise en évidence dans cette étude, d'une corrélation entre l'excès de poids maternel (exprimé en % du poids idéal) et l'obésité chez les adolescents, comme cela a déjà été décrit précédemment (*Bouchard 1988 [52]*, *Edwards 1978 [53]*).

➤ mais indépendamment du surpoids maternel, le risque de devenir obèse dans l'enfance ou l'adolescence reste plus grand pour les enfants nés de mère diabétique que pour ceux de mère non diabétique ou devenue diabétique après la grossesse, ce qui plaide pour l'intervention d'éléments phénotypiques comme le démontrent *Silverman et al. :*

- ❖ Il montre en effet que le taux moyen d'insuline mesuré dans le liquide amniotique entre 32 et 38 semaines, considéré comme le témoin de l'hyperactivité  $\beta$  pancréatique prématurée in utero, est associé à l'obésité chez les adolescents de son étude, alors que d'autres marqueurs métaboliques maternels (glycémie à jeun aux 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres, HbA1c,  $\beta$  hydroxybutyrate, et taux d'acides gras libres) ne semblent pas influencer directement l'état d'obésité chez ces adolescents.
- ❖ Les résultats d'IMC moyen pour la tranche d'âge 14-17 ans sont de 24,6 +/- 5,8 kg/m<sup>2</sup> chez les enfants de mère diabétique contre 20,9 +/- 5,8 kg/m<sup>2</sup> chez les sujets contrôles. En terme de risque relatif, la descendance ayant un taux d'insuline amniotique élevé in utero a 2,8 fois plus de risque d'être obèse à l'adolescence.
- ❖ La relation entre le poids de naissance et l'obésité ultérieure est quant à elle moins clairement établie puisque des résultats contradictoires apparaissent : cette étude ne met pas en évidence de corrélation entre l'existence d'une macrosomie ou entre le poids de naissance et le développement ultérieur d'une obésité, comme déjà indiqué chez les Pima (*Pettitt 1987 [54]*) et contrairement à ce qu'ont décrit d'autres auteurs auparavant (*Vohr en 1980 [55]*) retrouve une proportion de 42 % d'enfants obèses à l'âge de 7 ans en cas de poids de naissance supérieur à 4000 g).
- ❖ Enfin, concernant l'intolérance au glucose cette étude va dans le sens des arguments précédents. Elle confirme une incidence significativement accrue de l'intolérance au glucose chez les adolescents nés de mère diabétique (à l'âge de 17 ans, un tiers d'entre eux présentent une intolérance au glucose ou bien un diabète de type 2). Comme dans l'obésité, la survenue des anomalies du métabolisme glucidique à l'adolescence, est en rapport avec un taux d'insuline plus élevé dans le liquide amniotique.

➤ Les données de *Pettitt* chez les indiens Pima [43] établissent également une corrélation entre la glycémie à 2 heures lors de l'HGPO pratiquée pendant la grossesse et l'apparition de l'obésité chez les enfants.

### c) Survenue d'une hypertension artérielle :

De façon moins classique mais claire, l'hypertension artérielle semble venir allonger la liste des complications affectant la descendance des mères diabétiques, une association ayant effectivement été constatée (*Cho 2000 [56]*) entre le fait pour la mère de présenter un état diabétique pendant la grossesse et la survenue dès la période d'adolescence, d'une élévation des chiffres de pression artérielle systolique et moyenne chez ses enfants.

Dans cette étude, cette anomalie apparaît elle-même principalement corrélée à l'augmentation du taux d'acides gras libres maternels circulants et de la concentration plasmatique en  $\beta$ -hydroxybutyrate pendant le troisième trimestre de la grossesse.

Le rôle délétère au long cours de l'afflux excessif vers l'unité fœtoplacentaire des substrats non glucosés liés aux troubles métaboliques glucido-lipidiques maternels est donc une nouvelle fois fortement suspecté. Les mécanismes précis par lesquels des anomalies métaboliques materno-fœtales sont susceptibles d'induire au long cours une élévation des chiffres tensionnels chez les descendants restent encore à préciser.

A ce stade de l'exposé, il paraît intéressant de souligner le parallélisme étonnant observé entre le devenir des populations ayant été soumises, au cours de leur vie fœtale, à des "régimes" extrêmes en terme de sous ou sur-abondance de substrats énergétiques :

En effet, des travaux récents ont prouvé que la sous-alimentation fœtale, souvent responsable d'hypotrophie à la naissance, accélère à l'âge adulte le développement de complications métaboliques et cardio-vasculaires : hyperinsulinémie (diabète de type 2 avec dans ce cas un mécanisme d'insulinorésistance prépondérant) (*Yajnik 2000 [57]*), obésité, hypertension artérielle, profil lipidique à risque associé à une surmortalité cardio-vasculaire précoce.

De même, un poids de naissance élevé prédispose à la survenue ultérieure d'un diabète de type 2 (avec dans ce cas, une insulinopénie prédominante via l'exposition au diabète maternel pendant la vie fœtale) et d'une obésité.

Des auteurs cités plus haut, comme *Pettitt (1998 [58])* et *Lindsay (2000 [48])* notamment, ont bien illustré l'augmentation de la prévalence du diabète chez les enfants indiens américains des communautés Pima et Tohono O'odham de poids de naissance extrêmes (< 2500 g, > 4500 g).

## 5/ Implications pathogéniques du diabète gestationnel dans le devenir maternel post partum :

Le risque de survenue d'un diabète de type 2 chez les femmes ayant développé un diabète gestationnel est sans conteste établi avec une prévalence estimée à environ 50 % à 15 ans.

Ainsi, l'intérêt des études conduites réside dans l'identification éventuelle de facteurs prédictifs du risque ultérieur de diabète, l'objectif étant l'élaboration de stratégies d'intervention précoce dans le but de prévenir ou de retarder la maladie chez les femmes ainsi individualisées.

D'un point de vue physiopathologique, des paramètres génotypiques, phénotypiques et métaboliques tels que la sévérité de l'hyperglycémie à jeun, l'existence d'une insulinopénie vraie, et la persistance d'un trouble de la glycorégulation dans le post-partum apparaissent comme des éléments augmentant significativement le risque de diabète de type 2 après un diabète gestationnel (*Kjos 1995 [59]*, *Metzger 1993 [60]*, *Damm 1995 [61]*) :

① **Metzger et al. [60]** publient les résultats d'une étude prospective longitudinale sur 5 ans. Il s'agit du suivi de femmes ayant eu un diabète gestationnel diagnostiqué et pris en charge selon les recommandations du NDDG (National Diabetes Data Group) et de la **3<sup>ème</sup> conférence internationale de consensus sur le diabète gestationnel**. Pendant la grossesse sont contrôlés glycémie, insulinémie, taux d'acides gras libres à jeun, ainsi qu'une HGPO à 100 g avec dosage de la glycémie et de l'insulinémie à 15, 30, 60, 120 et 180 mn. Le contrôle de la tolérance glucidique par une nouvelle HGPO à 100 g est ensuite effectué 3 mois, 6 mois, 1 an post-partum puis tous les ans pendant 5 ans :

→ les auteurs observent une incidence cumulative du diabète de 50 % à 5 ans avec 3 fois plus d'antécédents de diabète maternel que paternel

→ chez les patientes atteintes d'un diabète précoce (moins de 6 mois post-partum) sont notés des résultats d'HGPO globalement plus élevés (pour chaque valeur) pendant la grossesse, une insulinopénie associant diminution de l'insulinémie à jeun, de la réponse insulinoïque globale à l'HGPO et du pic précoce (15 et 30 mn).

→ Chez les patientes dont le diabète survient entre 6 mois et 5 ans après l'accouchement, d'avantage étaient obèses avant la grossesse, et le même type d'anomalie de

l'insulinosécrétion est noté à la différence du groupe de patientes conservant une tolérance au glucose normale ou développant une simple intolérance au glucose dans les 5 ans.

En conclusion, le défaut de capacité fonctionnelle des cellules  $\beta$  pancréatiques et l'obésité antérieure apparaissent dans cette étude comme facteurs de risque de la survenue d'un diabète dans les 5 ans qui suivent l'accouchement.

② Des résultats similaires concernant en particulier le défaut d'insulinosécrétion sont rapportés en 1995 par l'équipe de *Damm* [61] qui retrouve chez 30 % des 91 patientes aux antécédents de diabète gestationnel des anomalies de la tolérance glucidique apparues après un suivi de 11 ans. Une insulinosécrétion insuffisante ainsi qu'une hyperglycémie à jeun lors de l'HGPO pendant la grossesse puis une hyperglycémie à l'HGPO du post-partum s'avèrent prédictives de diabète.

➤ Il est conclu que les femmes développant un diabète gestationnel ont une insulinosécrétion défaillante. Sa sévérité détermine le risque de diabète ultérieur et la connaissance des facteurs pathogéniques impliqués dans cette altération de la fonction  $\beta$  langerhansienne doit conduire à la mise en place de programmes de prévention et de suivi adapté.

-----

## II-COMPLICATIONS MATERNELLES ET FŒTALES :

Elles sont résumés dans le tableau ci-dessous et détaillées en suivant :

**Tableau 2 : Diabète gestationnel et complications materno-fœtales**

	A COURT TERME	A LONG TERME
COMPLICATIONS MATERNELLES	<ul style="list-style-type: none"> <li>* HYPERTENSION ARTERIELLE GRAVIDIQUE +/- PREECLAMPSIE</li> <li>* CESARIENNES</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* DIABETE GESTATIONNEL ULTERIEUR</li> <li>* HYPERGLYCEMIE A JEUN VOIRE INTOLERANCE AU GLUCOSE ET DIABETE DE TYPE 2</li> </ul>
COMPLICATIONS FŒTALES	<ul style="list-style-type: none"> <li>* MACROSOMIE</li> <li>* MORTALITE PERINATALE ACCRUE</li> <li>* TRAUMATISME OBSTETRICAL (dystocie des épaules)</li> <li>* COMPLICATIONS METABOLIQUES: Hypoglycémie néonatale, Hypocalcémie, polyglobulie, hyperbilirubinémie</li> <li>* DETRESSE RESPIRATOIRE</li> <li>* PREMATURITE</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* OBESITE</li> <li>* TROUBLES DE LA TOLERANCE GLUCIDIQUE JUSQU'AU DIABETE DE TYPE 2</li> <li>* ELEVATION DE LA PRESSION ARTERIELLE MOYENNE ET SYSTOLIQUE</li> </ul>

## 1/ Conséquences maternelles :

### a) **Pendant la grossesse :**

Chez la mère, deux complications prédominent de façon significative dans la plupart des études comparatives : l'hypertension artérielle (HTA) gravidique et une proportion plus importante d'accouchement par césarienne.

### **L' HTA gravidique et la pré-éclampsie :**

L'HTA au cours de la grossesse reconnaît essentiellement deux groupes correspondant à des contextes physiopathologiques distincts :

- HTA chronique connue antérieurement ou révélée dès le début de la grossesse
- HTA gravidique (dont l'association à une protéinurie significative définit la pré-éclampsie) qui apparaît après la 20<sup>ème</sup> semaine chez des femmes auparavant normotendues et volontiers primigestes.

L'HTA gravidique est plus souvent rencontrée dans les groupes de patientes avec diabète gestationnel (15 à 20 %) que chez les contrôles (5 à 10 %) comme en témoignent un grand nombre d'études :

-*Goldman et al. en 1991 [62]* rapportent une incidence de 15,3 % dans un groupe de 150 femmes ayant un diabète gestationnel traité versus 7,2 % chez 305 femmes témoins, soit une différence significative.

-De même ensuite des résultats similaires sont publiés par *Lucas et al. 1993 [63]*, *Greco et al. 1994 [64]*, *Suhonen et al. 1993 [65]*.

-Néanmoins, *Shaffir*, dans une étude rétrospective en 1995 [66] ne retrouve pas de différence significative entre un groupe de 197 femmes présentant un diabète gestationnel et un groupe de 197 femmes enceintes témoins appariées selon l'âge, l'ethnie, la parité et le poids avant la grossesse.

-Des travaux récents ont pourtant bien souligné le rôle de l'hyperglycémie modérée comme facteur de risque indépendant d' HTA gravidique, démontrant une augmentation significative du nombre de résultats glycémiques supérieurs au seuil de 1,40 g/L une heure après une charge glucosée de 50 g, chez 97 patientes enceintes ayant une HTA gravidique, comparées à 77 femmes normotendues (*Solomon 1994 [67]*). Les mêmes conclusions ont été établies pour ce qui concerne la pré-éclampsie, dans un plus large échantillon de 3637 patientes du **Toronto Tri-Hospital** soumises à une HGPO à 100 g : dans cette population est à nouveau mise en évidence une relation significative entre l'incidence de la pré-éclampsie et la glycémie à 2 heures (*Sermer 1995 [68]*).

Parmi les hypothèses physiopathologiques faisant le lien entre HTA gravidique +/- pré-éclampsie et diabète gestationnel sont évoqués :

- des troubles hormonaux type ovaires polykystiques connus comme favorisant la pré-éclampsie et intervenant également dans les troubles de la glycorégulation
- l'augmentation de la production de thromboxane A2 observée dans le diabète et lors de la pré-éclampsie
- l'hyperinsulinisme qui serait aussi impliqué dans l'HTA gravidique
- enfin, la proportion de femmes obèses est plus élevée à la fois parmi les patientes qui présentent des troubles de la glycorégulation et parmi celle à risque d'hypertension artérielle.

➤ En résumé, de nombreuses références bibliographiques aboutissent à l'idée concordante que l'HTA gravidique, aggravée ou non de pré-éclampsie, est une complication du diabète gestationnel, une relation continue entre les valeurs de la glycémie maternelle et le devenir à court terme paraissant établie.

### **L'accouchement par césarienne :**

Il existe au cours du diabète gestationnel, une augmentation significative constatée du nombre de césariennes.

Dans l'étude **DIAGEST 1994**, étude prospective multicentrique menée dans le nord de la France [69], le taux de césarienne est de 19 % pour le groupe diabète gestationnel, contre 10 % pour les femmes témoins. Deux facteurs de risque indépendants y sont individualisés à savoir l'HTA gravidique et la macrosomie fœtale (après analyse multivariée des autres facteurs de risque connus de césarienne que sont : âge maternel, multiparité, HTA, obésité, prise pondérale excessive pendant la grossesse, diabète gestationnel et antécédent d'utérus cicatriciel).

Comme pour la pré-éclampsie, l'accroissement du nombre de césariennes semble à nouveau influencé par la valeur des glycémies maternelles; c'est ce qui est établi dans l'étude déjà citée de *Sermer* [68] concernant 3637 femmes non diabétiques soumises à une HGPO : il apparaît que le seul facteur de risque indépendant de césarienne est la glycémie à 3 heures (ainsi, de manière continue, le taux de césarienne s'élève de 18,3 % pour une glycémie à 3 heures < 0,78 g/L à 25,5 % lorsque la glycémie devient > 1,19 g/L).

L'équipe australienne de *Moses* (1995 [70]) rapporte des résultats semblables, révélant que dans une population de femmes enceintes ayant une tolérance glucidique normale, chaque élévation de 1 mmol/l de la glycémie 2 heures après HGPO à 75 g s'accompagne d'une augmentation de 15,2 % du risque de césarienne (ce risque est également augmenté de 4,3 % par unité supplémentaire d'IMC, et de 6,7 % par année supplémentaire d'âge maternel).

D'autres travaux de moindre envergure (*Bernstein 1994* [71]) ont étudié chez des patientes présentant un diabète gestationnel le mode d'accouchement en comparant 29 interventions césariennes et 110 accouchements par voie basse. Quatre variables indépendantes sont associées au risque de césarienne: la nulliparité, la position fœtale, le pourcentage de graisse corporelle et l'épaisseur du pli sous-scapulaire. Les auteurs émettent l'hypothèse qu'une distribution particulière de la graisse à prédominance thoracique augmenterait le nombre de césariennes en gênant la progression de la présentation dans la filière vaginale.

Enfin, pour d'autres auteurs, il n'est pas totalement exclu que cette prévalence accrue soit liée au diagnostic porté plutôt qu'au désordre lui-même (*Tchobroutsky 1995* [72]), ce qui revient à dire que le seul diagnostic de diabète gestationnel conduirait à envisager plus facilement un accouchement par césarienne de manière préventive et par crainte d'une complication materno-fœtale traumatique à l'accouchement.

### **b) Complications maternelles au long cours :**

#### **b-1 Récurrence de diabète gestationnel :**

Ce risque n'est pas négligeable mais s'avère variable dans la littérature, de 33 à 67 % selon les populations étudiées (*Philipson 1989 [73]*, *Gaudier 1992 [74]*).

Une étude publiée en 1996 (*McGuire [75]*) retrouve un risque important de récurrence de diabète gestationnel (odds ratio=23,2 avec un intervalle de confiance à 95 % entre 17,2 et 31,2) chez des femmes ayant un tel antécédent et après ajustement sur l'âge maternel.

Certains facteurs exposant à un risque accru de récurrence ont été identifiés par plusieurs équipes : prise pondérale  $\geq$  à 6,8 kg pendant la grossesse, intervalle de moins de 24 mois avec la grossesse suivante, et dans une moindre mesure, obésité maternelle pré-gravidique (IMC  $>$  à 30 kg/m<sup>2</sup>), diagnostic précoce au cours de la grossesse, et nécessité du recours à l'insulinothérapie (*Major 1998 [76]*). En revanche, le poids de naissance ne semble pas intervenir comme élément prédictif de récurrence.

Enfin, l'intervention de facteurs diététiques défavorables a été mise en évidence par *Moses (1997 [77])* chez les femmes qui présentent une récurrence de diabète gestationnel comparativement à celles qui n'en ont pas : alimentation plus riche en lipides, pauvre en hydrates de carbone et en fibres.

Ainsi, la 4<sup>ème</sup> conférence internationale de consensus sur le diabète gestationnel tenue à Chicago en 1997 [78] recommande de considérer les femmes ayant une récurrence de diabète gestationnel comme porteuses d'un diabète de type 2 avant cette nouvelle grossesse, à moins qu'une HGPO dans l'intervalle ne soit venue infirmer cette hypothèse.

#### **b-2 Diabète de type 2 :**

Bien que la tolérance au glucose se normalise habituellement dès l'accouchement (sauf s'il s'agissait d'un diabète préexistant et méconnu), de nombreux arguments permettent de penser que le diabète gestationnel constitue en fait la première manifestation d'un diabète de type 2. Il existe en effet pour ces deux entités, une communauté de facteurs de risque, une parenté physiopathologique et un risque important que la première conduise à la survenue de la seconde.

C'est d'ailleurs en fonction de ce risque maternel à long terme qu'ont tout d'abord été établis les critères diagnostiques de *O'Sullivan [4]* en 1964 : dans sa cohorte de 615 femmes aux antécédents de diabète gestationnel, 36 % au total ont développé dans les 15 ans suivant l'accouchement un diabète de type 2 (soit 26 % des femmes minces et 47 % des femmes obèses) contre 5,5 % dans le groupe témoin. A 24 ans de suivi, la probabilité que les femmes avec antécédent de diabète gestationnel développent un diabète ou une intolérance au glucose est de 73 % (+/- 2,8 %).

Un certain nombre d'éléments constituant les facteurs de risque, diversement associés pour chaque patiente vont alors moduler l'importance du risque de développer un diabète de type 2 :

-plusieurs d'entre eux tels que l'appartenance ethnique, l'obésité antérieure, l'âge, la parité, les antécédents familiaux de diabète, le degré d'hyperglycémie pendant la grossesse et le post-partum immédiat apparaissent comme des marqueurs du risque permettant d'identifier une population particulièrement exposée dans la suite d'une grossesse compliquée de diabète gestationnel.

*Wein (1997 [79])* a insisté sur la sévérité du diabète gestationnel et notamment la valeur de la glycémie 1 heure après la charge glucosée, ainsi que sur l'origine asiatique comme éléments intervenant au premier plan, ceci dans une cohorte de population importante.

-d'autres plus facilement modifiables comme l'obésité résiduelle, la prise pondérale ultérieure, et la survenue d'une autre grossesse devront faire l'objet de mesures préventives et d'une prise en charge attentive afin de limiter au maximum le risque de diabète (*Dornhorst 1998 [80]*).

L'influence de différents paramètres est illustrée au travers des données de la littérature suivantes :

1- Le risque varie selon les populations; il est particulièrement élevé au sein des populations latino-américaines auxquelles s'est intéressé *Kjos* en 1995 [59]: dans son étude, l'incidence cumulative de diabète de type 2 à 5 ans est de 47 % et le risque s'élève à 80 % s'il persiste une intolérance au glucose dès le post-partum immédiat.

Dans une population caucasienne, ce risque est moindre avec un taux de diabète de 18 % et d'intolérance au glucose de 16 %, lors d'un suivi de 2 à 10 ans de patientes ayant eu un diabète gestationnel traité par régime seul, contre 0 et 7 % dans le groupe témoin respectivement (étude danoise de *Damm 1995 [61]*).

2- Le risque de diabète ultérieur est multiplié par 3 en cas de déroulement d'une nouvelle grossesse (étude de *Peters et al. 1996 [81]* dans un échantillon de patientes latino-américaines)

3- L'obésité initiale maternelle apparaît comme un facteur indépendant de risque de diabète ultérieur (*O'Sullivan 1995 [82]*) et encore plus l'obésité persistante au décours de la grossesse.

4- Par ailleurs, la Boston Gestational Diabetes Study [82] met en évidence une surmortalité à 24 ans chez les patientes aux antécédents de diabète gestationnel comparées au groupe contrôle, ce qui fait évoquer la possibilité d'un profil cardiovasculaire à risque puisque l'on retrouve dans le premier groupe, des marqueurs augmentés tels que le cholestérol total et LDL (low density lipoproteins), les triglycérides, ainsi que des chiffres de pression artérielle systolique plus élevés.

5- Enfin, l'utilisation d'une contraception par pilule progestative (en comparaison avec une combinaison œstro-progestative faiblement dosée) chez des femmes latino-américaines aux antécédents de diabète gestationnel, apparaît clairement liée à un risque accru de diabète et ce de façon indépendante, après analyse en régression multivariée des facteurs confondants. Cette association se renforce avec la durée du traitement (*Kjos 1998 [83]*).

➤ Ces différentes données permettent donc de penser que le dépistage du diabète gestationnel offre une opportunité unique de repérer précocement une population de femmes à risque ultérieur de diabète, voire de maladies cardiovasculaires, qui devrait bénéficier d'un suivi et d'une prise en charge dans le cadre de stratégies de prévention et d'intervention visant à retarder l'apparition de la maladie et de ses complications.

## 2/ Conséquences fœtales :

### a) **Conséquences à court terme :**

**a-1** Pour ce qui est de la **mortalité périnatale**, il semble que de nos jours, grâce au dépistage, à la prise en charge du diabète gestationnel, ainsi qu'aux progrès de l'obstétrique et de la néonatalogie, elle devient identique entre un groupe de diabète gestationnel contrôlé sur le plan glycémique et un groupe témoin (*Langer 1994 [84]*). Il reste que des morts fœtales in utero sont encore rapportées au cours du diabète gestationnel (rôle des malformations congénitales, mort inexpliquée, détresse respiratoire, diabète antérieur méconnu).

**a-2** Par ailleurs, concernant les **malformations congénitales**, le fait que le diabète gestationnel ne se déclare habituellement qu' au 2ème trimestre c'est-à-dire après la période d'embryogenèse, protège le fœtus de tout effet tératogène. Leur fréquence est donc identique à celle de la population non diabétique.

**a-3** La complication majeure du diabète gestationnel chez l'enfant est la macrosomie fœtale que nous reverrons de façon plus détaillée, et à laquelle s'associent un certain nombre de **conséquences périnatales de l'hyperinsulinisme fœtal :**

#### - traumatismes obstétricaux :

- **dystocie des épaules** compliquée ou non d'élongation du plexus brachial et de fractures claviculaires (fréquentes et bénignes) ou humérales (plus rares) résultant de manœuvres obstétricales,
- **souffrance fœtale aiguë** (asphyxie au moment de l'expulsion) (*Goffinet 2000 [85]*).

La fréquence de la dystocie des épaules augmente indéniablement avec la sévérité de la macrosomie (1 % sur l'ensemble des naissances et 10 % environ en cas de macrosomie) (*Langer 1991 [86]*, *Berard 1998 [87]*). Le risque de décès lié à une dystocie des épaules serait de l'ordre de 2 à 4 pour 1000 naissances, soit 0,5 % de l'ensemble de la mortalité périnatale.

#### - complications métaboliques :

- **hypoglycémie** des 48 premières heures :

Sa définition actuellement retenue chez le nouveau-né est fixée à terme à 0,40 g/L et en cas de prématurité à 0,30 g/L (*Hechs 1987 [88]*).

Le dépistage repose sur la micro-méthode qui utilise une goutte de sang capillaire déposée sur une bandelette réactive lue directement ou au moyen d' un lecteur de glycémie.

Toute hypoglycémie capillaire doit être confirmée par un dosage veineux au laboratoire (technique de l'hexokinase), du fait d'une corrélation assez médiocre entre les deux méthodes de dosage, particulièrement pour les glycémies basses.

La fréquence de l'hypoglycémie néonatale est directement liée au degré d'hyperglycémie maternelle et par conséquent à l'hyperinsulinisme fœtal (*Steninger 1991 [89]*) qui explique que le nouveau-né, brutalement privé à la naissance des apports glucosés maternels, peut

subir une diminution précoce et prolongée de sa glycémie, d'autant plus que le système hormonal de contre-régulation est alors souvent immature ou déficient (déficit de sécrétion de glucagon, épuisement possible des capacités de sécrétion surrénalienne de catécholamines).

Les hypoglycémies, en général asymptomatiques, concernent environ 25 % des nouveaux-nés de mère ayant eu un diabète gestationnel et surviennent dès les premières heures de vie jusque dans les 48 heures. La surveillance glycémique doit être réalisée au mieux toutes les heures jusqu'à la première prise alimentaire puis avant chaque tétée (*Carlus 2000 [90]*).

Les principes de prévention reposent sur l'alimentation précoce qui doit répondre aux recommandations suivantes :

- début le plus tôt possible après la naissance (mise au sein)
- apport en premier lieu de substrats tels que les acides aminés (lait)
- réduction de la production d'insuline en limitant au minimum les apports glucidiques (polymères du glucose) et par un apport lipidique suffisant (préférence pour les triglycérides à chaîne moyenne [TCM] qui sont les plus rapidement oxydés)
- relance de la néoglucogenèse si nécessaire (glucagon)

En cas d'hypoglycémie modérée, il faut donc alimenter le nouveau-né régulièrement par exemple avec un hydrolysate de protéines dont la phase lipidique contient en majorité des TCM ou bien avec un lait pour prématurés en moyenne plus riche en TCM de 30 % par rapport aux laits 1<sup>er</sup> âge ou encore avec du lait maternel ou 1<sup>er</sup> âge supplémentés en TCM (Liprocil ® 1 % ou Dextrine Maltose ® 2 %).

En cas d'hypoglycémie persistante, certaines équipes proposent un gavage gastrique continu enrichi en dextrine-maltose 5 % ou Liprocil ® 4 %. Enfin si ces mesures restent insuffisantes, si l'hypoglycémie est profonde ou symptomatique, le recours à la perfusion intra-veineuse de glucose sera envisagé en complément de la voie entérale. Certaines équipes ont également recours à l'administration de glucagon, ce qui ne fait pas partie des pratiques courantes en France.

#### • hypocalcémie :

Elle se définit comme une calcémie < 80mg/L (2 mmol/l) à terme et < 70 mg/L (1,75 mmol/l) chez le prématuré. Précoce, elle est la plupart du temps asymptomatique et rapportée au sevrage brutal en calcium des nouveaux-nés de poids de naissance élevé dont les besoins sont accrus. Un hypoparathyroïdisme fonctionnel par augmentation de l'excrétion urinaire du magnésium est également suspecté.

Son incidence est assez variable dans la littérature. *Hod (1991 [91])* donne un chiffre de 5,5 % dans un groupe diabète gestationnel versus 2,7 % chez les témoins.

Elle doit être dépistée au 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> jour de vie et sa prévention repose sur l'administration de vitamine D en fin de grossesse puis sur les apports per os de calcium contenu dans le lait maternel.

Le traitement associe du gluconate de calcium en intra-veineux ou per os, de la vitamine D per os et en cas d'hypocalcémie rebelle, du sulfate de magnésium (après dosage préalable du magnésium).

- **hyperbilirubinémie et ictère :**

Ces anomalies sont la conséquence de l'augmentation du catabolisme de l'hémoglobine chez les nouveaux-nés de mère ayant eu un diabète gestationnel.

Leur incidence est donc significativement augmentée dans cette population (16,5 % versus 8,2 % chez les témoins selon *Hod* [91]).

Elles n'ont pas de retentissement particulier et nécessitent une simple surveillance par dosage de la bilirubine au 2<sup>ème</sup> jour de vie afin de juger de l'indication de la photothérapie.

- **polyglobulie :**

Elle est définie par un hématoците > 65 % et témoigne d'une hématopoïèse accrue, elle aussi secondaire à l'hyperinsulinisme fœtal qui par le biais d'une augmentation du métabolisme, induit une hypoxie tissulaire stimulant la synthèse d'érythropoïétine.

Dans l'étude de *Hod* (1991 [91]), son incidence est de 13,3 % en cas de diabète gestationnel maternel contre 4,9 % chez des enfants témoins.

Elle peut être asymptomatique mais doit être traitée si l'hématoците est > 70 %.

- détresse respiratoire :

La première cause en est la prématurité qui a elle-même régressé maintenant chez les femmes atteintes de diabète gestationnel.

En cas de naissance par césarienne, on observe chez les nouveaux-nés, un retard de résorption du liquide amniotique responsable de détresses respiratoires transitoires.

Chez le fœtus atteint d'hyperinsulinisme, la maturation du surfactant pulmonaire est de plus retardée, réalisant un facteur aggravant de détresse respiratoire. Le mécanisme de cette inhibition semble impliquer un défaut d'incorporation des acides gras au niveau du surfactant ainsi qu'une inhibition de l'étape prétranscriptionnelle lors de la synthèse des protéines qui le constituent.

Cependant, sous condition d'une surveillance étroite de ces nouveaux-nés (clinique, saturométrie, radiographie pulmonaire) les complications pulmonaires restent dans l'immense majorité des cas limitées à une détresse respiratoire transitoire sans autre conséquence.

Le tableau 3 de la page suivante résume à travers les résultats de 2 études, les données concernant les complications évoquées ci-dessus.

**a-4 transfert en unité de soins intensifs néonataux, faible score d'APGAR :**

Ces éléments sont des indicateurs de santé périnatale qui résultent de la morbidité déjà évoquée. Ils apparaissent significativement augmentés chez les enfants soumis au diabète gestationnel par rapport au groupe témoin dans la série de *Hod* (1995 [10]) et dans l'étude **DIAGEST** par exemple [3] ou l'incidence des transferts en réanimation néonatale est de 10 % versus 2,8 %.

**a-5 prématurité :**

Elle est définie par une naissance avant 37 semaines d'aménorrhée.

Son incidence au cours du diabète gestationnel reste importante, malgré une grande variabilité selon les études (5,8 à 22 %) [81].

L'existence d'un facteur vasculaire (HTA gravidique, toxémie) associé au diabète gestationnel majore largement ce risque.

**Tableau 3 d'après Persson et Hanson [92] : résumé de l'incidence de la morbidité néonatale selon 2 auteurs Hod [91] et Ogata [93]**

Les résultats sont exprimés en pourcentage et le symbole \* indique une différence significative avec les sujets contrôles.

Complications	Hod et al.		Ogata	
	Diabète gestationnel	Sujets contrôles	Diabète gestationnel	Sujets contrôles
Macrosomie	17,9	5,6	–	–
Détresse respiratoire	1,3	1,4	–	–
Polyglobulie	13,3 *	4,9	7 *	0
Hyperbilirubinémie	16,5 *	8,2	23 *	15
Hypoglycémie	5,1 *	4,9	28 *	2
Hypocalcémie	5,5 *	2,7	4,0 *	0

**a-6 retard de croissance intra-utérin :**

Pour certains auteurs, il fait également partie des complications obstétricales du diabète gestationnel (*Lesluyes 1996 [13]*).

**a-7 hypertrophie septale :**

Une altération isolée et transitoire de la fonction diastolique du ventricule gauche sans hypertrophie septale ni ventriculaire par ailleurs, a été signalée par *Metha (1991 [94])* dans une étude prospective du post-partum immédiat chez 50 nouveau-nés asymptomatiques de mères ayant présenté un diabète gestationnel.

La cardiomyopathie hypertrophique demeure très rare mais sa survenue semble corrélée au mauvais équilibre glycémique maternel. L'hypertrophie septale ou l'altération de la fonction systolique ventriculaire gauche peuvent être dépistées par l'échographie cardiaque fœtale pratiquée au troisième trimestre.

**a-8 macrosomie fœtale :**

**a81 Définition et approche traditionnelles :**

La macrosomie fœtale se définit par un poids de naissance strictement supérieur au 90<sup>ème</sup> percentile pour l'âge gestationnel ou bien un poids de naissance supérieur à 4000 g (ou 4500 g selon les auteurs) pour un nouveau-né à terme.

Le recours à la première définition nécessite le choix de courbes de références qui ont récemment été mises à jour en France grâce à l'étude AUDIPOG (*Mamelle 1996 [95]*) dont les données concernent plus de 100000 naissances provenant de 22 maternités réparties dans tout le territoire. Il a ainsi été établi des courbes de poids, taille et périmètre crânien à la

naissance en fonction de l'âge gestationnel et du sexe. Celles-ci sont d'utilisation courantes dans les maternités françaises (dont celle de Limoges où a été conduite l'étude clinique).

La fréquence rapportée est variable selon la population étudiée et se situe en général entre 5 et 10 % des naissances. En France, la fréquence des enfants ayant un poids de naissance entre 4000 et 4500 g en 1995 était de 6,1 % et de 0,8 % pour les enfants de plus de 4500 g.

Comme nous l'avons déjà vu, la macrosomie fœtale expose la mère et l'enfant à une morbidité accrue de par les complications qu'elle entraîne ou les interventions obstétricales qu'elle nécessite (*Goffinet 2000 [85]*) :

- pour la mère, elle est responsable d'une augmentation du nombre de césariennes (avant et pendant le travail), d'extractions instrumentales, de lésions cervico-vaginales en cas d'accouchement par voie basse, d'hémorragies de la délivrance et d'infections du post-partum (travail long).

- pour le nouveau-né, elle accroît le risque de dystocie des épaules et sa conséquence grave qu'est l'élongation de plexus brachial, associé aux autres complications décrites dans le paragraphe a-3.

#### **Etiologie :**

La macrosomie fœtale ne correspond pas nécessairement à un phénomène pathologique et il faut distinguer :

- les enfants macrosomes dits "harmonieux" dont la taille reste proportionnelle au poids, et qui présentent un examen somatique et un comportement neurologique normaux,
- et les autres macrosomes représentés essentiellement par les nouveaux-nés de mère diabétique, qui pouvaient apparaître "bouffis", érythrosiques et hypotoniques du moins avant que les mères diabétiques ne bénéficient d'une surveillance étroite de leur équilibre glycémique pendant la grossesse.

① Dans le premier groupe d'enfants (macrosomes "harmonieux"), un certain nombre de facteurs principalement génétiques semblent déterminants pour la survenue de la macrosomie parmi lesquels la taille des parents et leur poids de naissance, la parité, l'ethnie etc...

Il existe également un ensemble d'éléments, souvent dépendants les uns des autres, considérés comme des facteurs de risque de macrosomie fœtale intervenant soit en tant qu'antécédent, soit pendant la grossesse en cours, qui sont répertoriés par *Goffinet [85]* dans le tableau suivant :

**Tableau 4 : Facteurs de risque de macrosomie fœtale**

Antécédents	Critères de la grossesse en cours
Poids de naissance maternel Dystocie des épaules Macrosomie Diabète préexistant Diabète gestationnel Obésité Multiparité Âge maternel > 35 ans	Diabète gestationnel Prise de poids excessive Suspicion de macrosomie fœtale Terme dépassé

② Dans le contexte de macrosomie en relation avec une pathologie sous-jacente, les nouveaux-nés de mère diabétique constituent l'essentiel de l'effectif, que le diabète maternel soit connu ou non, si l'on élimine les maladies génétiques rares pouvant être responsables de macrosomie (souvent dans le cadre d'un syndrome polymalformatif).

Sur le plan clinique, le nouveau-né de mère diabétique se distingue par le profil de croissance et la disposition préférentiellement thoracique de la graisse, avec augmentation significative du périmètre scapulaire, source de complications obstétricales. Le pourcentage de masse grasse atteint 30 % du poids corporel chez un nouveau-né de mère diabétique, contre 12 à 15 % chez un nouveau-né normal.

Sur le plan physiopathologique, la responsabilité de l'hyperglycémie maternelle, de l'hyperinsulinisme fœtal et de l'afflux de substrats maternels non glucosés (acides aminés, acides gras libres) qui en résultent, a été largement documentée (*Freinkel 1986 [96]* - cf. chapitre I 4/ a).

Plusieurs études (*Sacks 1995 [97]*, *Sermer 1995 [68]*, *Tallarigo 1986 [98]*) ont montré que des anomalies minimales de la tolérance glucidique, comme la présence d'une seule glycémie anormale lors de l'HGPO, s'accompagnaient d'une augmentation significative de la macrosomie et ceci indépendamment des facteurs classiques cités ci-dessus (tableau 4) :

- **Un premier groupe d'études** apportait des arguments indirects en faveur de cette relation entre la glycémie et la macrosomie, en étudiant les effets d'une prise en charge optimisée des diabètes gestationnels sur le poids de naissance des enfants :

-Etude de *Roversi*, en 1980 [99] :

157 femmes ayant un diabète gestationnel reçoivent un traitement intensif avec pour objectif glycémique le seuil de l'hypoglycémie. Les moyennes glycémiques alors obtenues sous insulinothérapie sont de 0,70 g/L et un taux de macrosomie très bas (2,6 %) est observé.

-Etude de *Langer* en 1994 [84] :

2461 femmes enceintes ayant au moins une valeur glycémique augmentée lors de l'HGPO à 100 g (selon les critères du NDDG [National Diabetes Data Group] précisés plus loin dans le tableau 5) sont réparties de façon aléatoire en 2 groupes et comparées à un 3<sup>ème</sup> groupe témoin de 4922 femmes.

Le 1<sup>er</sup> groupe concerne 1316 femmes traitées et surveillées de façon "classique" avec un contrôle hebdomadaire de glycémie veineuse à jeun et post-prandial + 4 glycémies capillaires par jour.

Dans le second groupe, 1145 femmes traitées reçoivent une surveillance "intensifiée" à savoir glycémie veineuse à jeun et post-prandiale une fois par semaine + auto surveillance glycémiques capillaire 7 fois par jour.

Les objectifs glycémiques identiques pour les 2 groupes, sont  $\leq 0,95$  g/L pour la glycémie à jeun et  $\leq 1,20$  g/L 2 heures après les repas.

**Résultats** : 20,1 % de macrosomie dans le groupe 1, 13,1 % dans le groupe 2 avec existence d'une relation linéaire entre la moyenne glycémique et la macrosomie, et 11,9 % dans le groupe contrôle.

- Ces 2 exemples, parmi beaucoup d'autres travaux, démontrent l'intérêt et l'efficacité de la prise en charge thérapeutique intensive du diabète gestationnel sur la réduction de la macrosomie fœtale qui tend à se rapprocher du taux de macrosomes dans la population générale.
- *Hamanda et al.*(1987 [100]), *Langer* (1987 [101]), *Lindsay* (1989 [102]) puis *Kaufmann et al.*(1992 [103]), ont tous décrit une augmentation significative du risque de macrosomie avec une seule valeur anormale à l'HGPO, ceci quels que soient la méthode et les critères diagnostiques choisis pour ce test.
- **D'autres données épidémiologiques** portant sur d'importants échantillons de population ont mis en évidence la présence d'une relation continue entre les valeurs de l'HGPO maternelle (quels que soient le test et les critères diagnostiques employés) et le poids de naissance des enfants, indépendamment des autres facteurs de risque de macrosomie et ceci chez des patientes exemptes de toute forme de diabète :

-Etude de *Sacks* en 1995 [97] : 3505 femmes

Elle retrouve une corrélation positive entre les glycémies à jeun et à 2 heures lors de l'HGPO à 75 g (selon les critères de l'OMS indiqués plus loin) et le poids de naissance > 90<sup>ème</sup> percentile, indépendamment de l'IMC maternel prégestationnel, de la prise pondérale pendant la grossesse, de la parité, de l'ethnie et de l'âge gestationnel lors du test.

-Etude de *Sermer* en 1995 [68] : 3637 femmes

En utilisant comme test diagnostique l'HGPO à 100 g avec les critères du NDDG, l'auteur retrouve une relation continue entre glycémie maternelle à jeun et poids de naissance > 4000 g, après ajustement des différents facteurs de risque de macrosomie (âge maternel, IMC prégestationnel, race, parité, HTA gravidique, antécédent de macrosomie et de pré éclampsie).

- L'ensemble de ces données de la littérature conduit à poser la question d'un seuil glycémique en deçà duquel la macrosomie serait exclue mais la notion de valeur seuil n'est précisément pas compatible avec celle de "**continuum du risque fœtal en relation avec l'augmentation de la glycémie maternelle** " mise en avant par leurs résultats concordants.

## a82 Autre proposition de définition et de classification de la macrosomie :

Dans un article publié en 2000 par *Lepercq et col.* faisant la synthèse des discussions d'une table ronde organisée autour du thème de la macrosomie fœtale [104], **une définition en terme d'index pondéral** est proposée.

Ce type de définition se référant à un indice de masse corporelle et à la différence de composition corporelle des nouveaux-nés, révèle l'hétérogénéité de la population macrosome et conduit à revoir, pour chaque sous-groupe, la classification étiopathogénique résultant de multiples facteurs interférents.

L'index pondéral correspond au rapport du poids corporel multiplié par 100 sur la taille au cube, il n'est influencé ni par l'ethnie ni par le sexe. Rapporté à des courbes de référence construites en fonction de l'âge gestationnel, il permet de distinguer 2 groupes de nouveau-nés : les macrosomes globaux dont l'index pondéral est < 90<sup>ème</sup> percentile et les macrosomes segmentaires dont l'index pondéral est > 90<sup>ème</sup> percentile.

Partant du constat que le diabète maternel n'explique que 20 % des macrosomies, le groupe de travail s'est intéressé aux enfants macrosomes de mère non diabétiques et a mis en évidence au sein de cette population, une grande hétérogénéité phénotypique et métabolique (dosage immédiatement après l'accouchement, des concentrations ombilicales d'insuline, d'IGF1, de leptine) précisément entre les 2 groupes classés selon leur index pondéral, hétérogénéité qui ne pourrait apparaître ainsi si l'on utilisait la définition classique de la macrosomie n'intégrant que le poids en fonction de l'âge gestationnel. Une augmentation de la leptine fœtale, en particulier, apparaît comme un marqueur de la macrosomie segmentaire.

Donc, pour les auteurs, le recours à l'index pondéral et l'estimation de la composition corporelle sont des préalables indispensables à l'identification de facteurs associés à la macrosomie.

Concernant le déterminisme de la macrosomie, et pour résumer, les différentes catégories de facteurs identifiées sont les suivantes :

① en l'absence de diabète, les facteurs maternels tels que l'âge gestationnel, la prise pondérale pendant la grossesse, le poids pré-conceptionnel, la parité et, sur le plan métabolique, l'insulinosensibilité en fin de grossesse, interviennent pour la moitié dans la variabilité du poids de naissance, de la masse maigre et de la masse adipeuse. Les facteurs paternels n'influencent que peu le poids de naissance.

② en cas de diabète, outre l'hyperglycémie maternelle, d'autres substrats traversant librement la barrière placentaire (acides aminés, triglycérides, acides gras libres) pourraient moduler l'insulinosécrétion et l'insulinosensibilité fœtales et retentir sur la croissance fœtale (*Giudice 1995 [105]*).

- Les acides aminés : une élévation significative du taux de certains acides aminés (lysine, thréonine, arginine, alanine) a été mesurée dans le sérum chez des femmes ayant un diabète gestationnel en comparaison à un groupe contrôle apparié (*Kalkhoff 1991 [106]*). De même, *Metzger (1990 [107])* retrouve après appariement sur la glycémie et le poids maternels, une corrélation entre poids de naissance et concentration amniotique de plusieurs acides aminés (alanine, sérine, isoleucine) chez 68 fœtus dont la mère est atteinte de diabète gestationnel.
- Les paramètres lipidiques : l'hypertriglycémie est observée de façon habituelle chez les femmes enceintes et également au cours des états diabétiques. Le problème posé est celui du retentissement éventuel de ces perturbations lipidiques chez une femme enceinte et diabétique, sur le métabolisme lipidique et la croissance du fœtus. Le rôle délétère supposé de l'augmentation de la concentration des lipides circulants chez la mère est lié au fait que certains comme les acides gras libres et les acides gras dérivés des triglycérides circulants traversent le placenta (transfert concentration-dépendant) et sont utilisés comme substrat énergétique par le fœtus. L'hyperlipidémie maternelle risque donc d'accélérer le transfert lipidique transplacentaire et de favoriser le stockage de masse adipeuse fœtale.

Bien que certains travaux (*Knopp 1992 [108]*) soient déjà venus confirmer ces hypothèses en établissant l'existence de relations linéaires entre le taux d'acides gras libres, la concentration plasmatique maternelle en Very Low Density Lipoproteins (VLDL) et le poids de naissance des enfants de femmes ayant un diabète gestationnel, d'autres ne sont pas parvenus à démontrer ces corrélations.

En 1998, une équipe américaine (*Couch et al [109]*) a tenté de préciser les perturbations lipidiques observées chez des femmes dépistées puis traitées par régime seul pour un diabète gestationnel, en les comparant à des femmes enceintes sans anomalie de la tolérance glucidique. L'étude avait également pour objectif de rechercher l'existence d'un transfert lipidique placentaire accru et d'en étudier les conséquences fœtales éventuelles en terme de macrosomie. Un grand nombre de paramètres lipidiques ont pour cela été mesurés chez la mère : cholestérol total, triglycérides (TG), acides gras libres, VLDL, LDL, HDL (cholestérol et TG) et sous-fractions HDL2, HDL3, et dans le sang du cordon ombilical : cholestérol total, TG, acides gras libres, HDL, VLDL+LDL (cholestérol et TG). Ces éléments ont été comparés chez les femmes témoins appariées pour l'âge, l'âge gestationnel, la race, l'IMC, la parité, le mode d'accouchement.

Il ressort de cette étude que c'est d'avantage l'hypertriglycéridémie que l'hypercholestérolémie qui apparaît comme une caractéristique du groupe diabète gestationnel traité. Cependant, aucune relation entre cette augmentation des lipoprotéines riches en triglycérides chez les mères et des perturbations lipidiques fœtales n'a pu être mise en évidence, pas plus que de corrélation avec le poids de naissance des enfants.

De nouvelles recherches seront donc nécessaires pour préciser les implications réelles de l'hypertriglycéridémie maternelle du diabète gestationnel dans la croissance fœtale.

- Autres facteurs de croissance : l'IGF1 et ses protéines de liaison (IGFBP-1, IGFBP-3), l'IGF2 interviennent dans le développement de la macrosomie comme nous l'avons déjà vu au chapitre I- 4/ a) mais leurs rôles respectifs sont mal connus (*Baker 1993 [110]*, *Delmis 1992 [111]*).

### ③ facteurs placentaires :

- rôle du glucose : son transport placentaire est assuré par une famille de protéines GLUT et contrôlé par le niveau de glycémie maternelle. Il semble que l'hyperglycémie maternelle induise une augmentation de l'expression placentaire du **GLUT3** qui serait lui-même responsable de l'augmentation du flux de glucose placentaire et de la macrosomie.

Une étude récente (*Gaither 1999 [112]*) menée *in vitro* sur du syncytiotrophoblaste placentaire de femmes enceintes à terme, réparties en 3 groupes (diabète avant la grossesse, diabète gestationnel traité par régime seul et diabète gestationnel traité par insuline), comparées à des témoins non diabétiques, a établi que chez les 3 groupes de patientes diabétiques était observée une augmentation significative par rapport aux témoins, de l'expression et de l'activité des récepteurs **GLUT1** au niveau de la membrane basale des cellules syncytiotrophoblastiques, s'accompagnant d'une élévation du transport transplacentaire du glucose, et, élément capital, il semble que

ceci était indépendant de l'hyperglycémie maternelle. En effet, l'évaluation de l'équilibre glycémique dans les 3 groupes de patientes diabétiques, réalisée par le dosage de l'hémoglobine glycosylée en fin de grossesse, retrouvait des résultats dans les limites des normales, témoignant de l'absence d'hyperglycémie maternelle récente. Malgré tout, 8 nouveaux-nés sur 25 étaient macrosomes parmi les enfants de mères diabétiques.

Plusieurs hypothèses sont émises par les auteurs pour préciser par quel biais autre que l'hyperglycémie maternelle, l'état diabétique pourrait induire une surexpression des récepteurs placentaires favorisant l'augmentation du flux de glucose :

-Tout d'abord, il n'est pas exclu que l'hyperglycémie maternelle ait pu intervenir plus tôt au cours de la grossesse dans les modifications quantitatives et qualitatives du récepteur GLUT 1 puis se normaliser sous l'effet du traitement et dans les 2 derniers mois de grossesse, comme en atteste alors le taux d'hémoglobine glycosylée.

- D'autre part, il est également possible que l'hyperglycémie fœtale induite plus tôt dans la grossesse intervienne elle-même comme un facteur stimulant la croissance fœtoplacentaire (et en particulier la synthèse de GLUT 1 au niveau des membranes basales des cellules trophoblastiques), ceci par l'intermédiaire de l'hyperinsulinémie et la sécrétion de facteurs "insuline-like" d'origine fœtale. L'accroissement du flux de glucose qui en résulte participerait à son tour à l'entretien de ces phénomènes de croissance exagérée, en dépit de la normalisation des glycémies maternelles.

➤ Cette étude, dont les résultats demandent à être confirmés, suggérerait ainsi que l'hyperglycémie maternelle n'est certainement pas le seul déterminant de la macrosomie fœtale et surtout, que le bon équilibre glycémique maternel en fin de grossesse, s'il doit être recherché, ne constitue pas un argument suffisant permettant d'exclure l'éventualité d'une macrosomie fœtale.

- rôle de la leptine : elle est produite précocement et à des taux élevés par le placenta au cours de la grossesse (*Lepercq 1998 [113]*). Des corrélations ont été établies entre concentration ombilicale de leptine et poids de naissance d'une part, et la concentration ombilicale d'insuline d'autre part, ce qui suggère son rôle dans la croissance fœtale.

⊕ facteurs génétiques :

une étude de patients porteurs de mutations du gène de la glucokinase (rendant les cellules  $\beta$  pancréatiques insensibles à l'hyperglycémie) (*Hattersley 1998 [45 quart]*) a démontré que les variations du poids de naissance dépendent à la fois de la glycémie maternelle qui conditionne le milieu intra utérin, et de la sensibilité du pancréas fœtal à l'hyperglycémie maternelle, génétiquement déterminée par la présence ou l'absence de la mutation chez le fœtus.

## b) Conséquences à long terme :

Le risque de développement d'une obésité et d'un diabète de type 2 sont les deux principales complications au long cours pour les enfants dont la mère a présenté un diabète gestationnel. Nous ne reviendrons pas en détail sur ces conséquences, qui ont déjà été envisagées au chapitre "Physiopathologie", principalement au travers de l'analyse des travaux de 3 auteurs *Lindsay, Silverman* et *Pettitt*, qui se sont le plus intéressés au suivi de ces populations.

-----

**En conclusion** de ce chapitre, et sur le plan pratique, on retiendra l'importance du diagnostic précoce et de la prise en charge thérapeutique optimisée du diabète gestationnel pour la prévention efficace de ses complications materno-fœtales à court terme.

Pour ce qui concerne le devenir à long terme de la descendance, même si l'existence de corrélations entre anomalies des résultats de l'HGPO maternelle pendant la grossesse et développement des complications métaboliques "classiques" rappelées ci-dessus est établie, les effets de l'intervention thérapeutique pendant la grossesse sur la prévention de ces événements ultérieurs n'ont en revanche pas été réellement appréciés.

-----

## PARTIE 2

Si la nécessité d'une prise en charge adéquate du diabète gestationnel ne semble pas prêter à controverse, il n'en est pas de même pour son dépistage et son diagnostic dont les méthodes et les critères restent débattus.

Il importe donc d'introduire les différentes stratégies proposées et utilisées à l'heure actuelle, en essayant de comprendre dans quelle perspective s'inscrit chacune d'elle et d'apprécier sa validité.

### **I-Stratégies de dépistage et de diagnostic du diabète gestationnel :**

#### **1/ Comment procéder ?**

##### **a) Méthodes et critères de référence :**

###### **a-1 Dépistage :**

L'objectif pragmatique d'un tel dépistage dépasse le simple fait de reconnaître en tant que tel le diabète gestationnel selon sa définition, mais concerne plutôt l'identification dans une population de femmes enceintes, des patientes présentant une hyperglycémie associée à un risque élevé de complications.

Pour être reconnu valide et satisfaisant par rapport à l'objectif fixé, un test de dépistage doit allier simplicité de réalisation, faible coût, reproductibilité et sensibilité suffisante.

La méthode la plus employée et la mieux évaluée qui est donc recommandée par la plupart des collègues d'obstétriciens et de diabétologues est le test de charge glucosée simplifié (50 g) proposé par *O'Sullivan* en 1973 [12], même s'il n'existe pas de consensus sur le seuil à utiliser.

###### **a11 Principe :**

Un prélèvement veineux est réalisé une heure après l'ingestion par la patiente de 50 grammes de glucose. L'absorption de la solution glucosée peut avoir lieu quelle que soit l'heure de la dernière prise alimentaire, mais pour certains auteurs comme *Coustan et al.* (1986 [114]), la sensibilité du test apparaît améliorée lorsqu'il est réalisé à jeun. Le dosage plasmatique de glycémie se fait par la technique de glucose-oxydase.

L'étude de *O'Sullivan* reste la référence puisqu'elle est la seule au cours de laquelle une HGPO à 100 g a été pratiquée chez toutes les patientes (que leur test de dépistage se soit avéré positif ou négatif), ceci pour établir que la valeur seuil de 1,40 g/L était corrélée au risque de diabète gestationnel.

En 1973, la sensibilité du test avait alors été estimée à 79 % et la spécificité à 87 %, pour une valeur seuil de glycémie à 1,30 g/L sur sang veineux total en méthode de Somogyi-Nelson (correspondant à 1,43 g/L en méthode glucose-oxydase).

### **a12 Interprétation du test, choix de la valeur seuil :**

Une valeur seuil de glycémie à partir de laquelle le test doit être considéré comme positif et donc conduire à la réalisation du test diagnostique, doit être déterminée.

La plupart des études choisissent un seuil compris entre 1,30 et 1,40 g/L (7,2 et 7,7 mmol/l) :

➤ le *NDDG* recommande un seuil à 1,40 g/L.

➤ *Carpenter et Coustan* suivis notamment, dans les pays francophones, par les experts de l'*ALFEDIAM* (Association de Langue Française pour l'Étude du Diabète et des Maladies Métaboliques) et du *CNGOF* (Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français), fixent la valeur seuil à 1,30 g/L car la sensibilité du test avoisine alors 100 % [115]. De plus, les travaux menés par *Dooley* en 1989 [116], concluent que 10 % des diabètes gestationnels ont un résultat compris entre 1,30 et 1,40 g/L au test de O'Sullivan.

➤ par ailleurs, l'équipe canadienne de *Naylor* en 1997 [117] a proposé différentes valeurs seuils selon le degré de risque de chaque femme, celui-ci pouvant être établi à partir de données anamnestiques et cliniques. Trois catégories de risque pourraient être distinguées en fonction de trois critères principaux : l'âge maternel, le poids avant la grossesse et l'origine ethnique. Le seuil de 1,28 g/L serait alors retenu chez les femmes à haut risque, celui de 1,30 g/L pour un risque intermédiaire, et 1,40 g/L pour un risque plus faible.

➤ enfin, tous s'accordent pour considérer qu'une glycémie à 1 heure supérieure ou égale à 2g/L (11 mmol/l), suffit à diagnostiquer le diabète gestationnel (très peu de faux positifs, c'est-à-dire 4,1 %), de même pour une glycémie à jeun supérieure ou égale à 1,40 g/L.

D'une manière générale, la sensibilité de ce test quantitatif augmente au fur et à mesure que l'on abaisse le seuil, avec en contrepartie, une évolution similaire du nombre des faux positifs. Ainsi, un seuil à 1,40 g/L identifie 90 % des diabètes gestationnels et conduit à pratiquer 15 % d' HGPO, alors que la prévalence du diabète gestationnel n'est que de 3 % environ. Avec un seuil à 1,30 g/L, la sensibilité atteint les 100 % de diabètes gestationnels dépistés, au prix de la réalisation d'un plus grand nombre d' HGPO (25 %) (*Goffinet 1997* [118]).

Il apparaît donc qu'il n'existe pas de valeur glycémique seuil idéale, mais plutôt un seuil pathologique devant être choisi en fonction de la stratégie fixée, à savoir soit le dépistage du plus grand nombre de diabètes gestationnels, avec beaucoup de faux-positifs, soit celui des cas les plus graves.

### **a13 Reproductibilité :**

En 1989, *Sacks* [119] a réalisé chez 84 femmes enceintes, deux tests de O'Sullivan à 2 jours d'intervalle, et ce entre 24 et 28 semaines d'aménorrhée. Il s'avère que 33 % avaient des résultats discordants entre les deux tests, ce qui témoigne d'une faible reproductibilité sur ce petit échantillon. Pour cette raison, les auteurs préconisent de répéter le test en cas de négativité, chez des patientes présentant des facteurs de risque pour le diabète gestationnel.

### **a-2 Diagnostic :**

Le diagnostic de diabète gestationnel repose sur un examen validé par les travaux de *O'Sullivan* [12], à savoir l'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO). De nombreuses équipes l'ont intégré comme élément clé de leur stratégie diagnostique, mais en utilisant des quantités de glucose variables pour la charge glucosée, et des valeurs seuil différentes pour

l'interprétation des résultats. Nous allons donc envisager successivement les recommandations proposées par les différents groupes :

**a21 Stratégie de l'ADA (American Diabetes Association) et de l'ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) :**

Elle s'appuie sur les recommandations du NDDG publiées en 1979 et actualisées lors de la 4<sup>ème</sup> conférence internationale de consensus sur le diabète gestationnel [78].

La procédure peut s'effectuer en 1 ou 2 étapes, selon que le test de dépistage est considéré ou non comme le même que le test diagnostique :

- **stratégie en 1 étape** : il s'agit d'une HGPO à 75 g de glucose réalisée à jeun, après apports de 150 g d'hydrates de carbone dans la ration alimentaire des 3 jours précédents.

Le dosage de glycémie veineuse est réalisé à jeun, puis 1 et 2 heures après l'ingestion de la charge glucosée.

Le test est considéré comme normal si les trois résultats sont respectivement inférieurs à 0,95, 1,80 et 1,55 g/L.

Le diabète gestationnel est affirmé si deux valeurs sont supérieures ou égales aux seuils ci-dessus.

Ce test tient lieu à la fois de test de dépistage et de diagnostic.

- **stratégie en 2 étapes** : Test de O'Sullivan, suivi si nécessaire d'une HGPO à 100 g de glucose (sur 3 heures), réalisée au mieux dans la semaine qui suit le dépistage, sans restriction volontaire de l'alimentation (apports glucidiques identiques) au cours des jours précédents.

Le dosage de glycémie veineuse est effectué à jeun, puis à 1, 2 et 3 heures après l'ingestion du glucose, chez une patiente devant rester au repos allongée.

Les seuils glycémiques pour cette épreuve ont été revus au fil du temps, notamment du fait de la modification des méthodes de dosage de la glycémie. Ils sont indiqués dans le tableau 5 :

**Tableau 5 : valeurs seuil de l'HGPO à 100 g selon la méthode de dosage**

	O'SULLIVAN 1964  Sang total (Somogyi- Nelson)		NDDG 1979  Plasma		CARPENTER et COUSTAN 1982  Plasma (Glucose- oxydase)		SACKS 1989	
<b>Glycémie</b>	<b>g/l</b>	<b>mmol/l</b>	<b>g/l</b>	<b>mmol/l</b>	<b>g/l</b>	<b>mmol/l</b>	<b>g/l</b>	<b>mmol/l</b>
Ajeun	0,90	5,00	1,05	5,83	0,95	5,28	0,96	5,33
1 heure	1,65	9,17	1,9	10,56	1,80	10,00	1,73	9,61
2 heures	1,45	8,07	1,65	9,17	1,55	8,61	1,52	8,44
3 heures	1,25	6,94	1,45	8,07	1,40	7,78	1,31	7,28

➤ En 1964, les seuils proposés par *O'Sullivan et Mahan* reposaient sur la prédiction d'un diabète ultérieur chez la femme, et non sur des complications périnatales ou obstétricales. Les valeurs seuils choisies correspondent à un écart d'au moins 2 déviations standard par rapport à la moyenne de leur population, puisque dans leur étude, les patientes dont le risque de diabète s'élevait significativement après un suivi de 8 ans, étaient celles dont la moyenne glycémique dépassait 2 déviations standard.

➤ En 1949, le *NDDG* a revu les seuils en tenant compte du dosage de la glycémie sur sang plasmatique et non plus sur sang veineux total.

➤ Puis en 1982, des mesures plus spécifiques de la glycémie par méthode enzymatique de la glucose-oxydase ont conduit à de nouvelles modifications des seuils.

➤ Enfin, en 1989, *Sacks* a établi de nouveaux critères en utilisant des facteurs de correction validés chez la femme enceinte et tenant compte notamment de la diminution de l'hématocrite au cours de la grossesse, ce qui a conduit à une nouvelle adaptation des seuils [120].

➤ Lors de la 4<sup>ème</sup> conférence internationale de consensus sur le diabète gestationnel, ce sont les critères de *Carpenter et Coustan* qui ont été choisis pour la mise à jour officielle des recommandations.

Le diabète gestationnel est diagnostiqué, lors de cette HGPO à 100 g, si au moins deux valeurs parmi les quatre mesures effectuées à jeun puis à 1, 2 et 3 heures, dépassent les seuils précédemment indiqués.

Une seule valeur anormale après une HGPO à 100 g, permettrait de définir un test pathologique et de sélectionner un groupe à très haut risque de diabète gestationnel. Cette affirmation a été confirmée lors d'une étude réalisée par *Neiger*, chez des patientes enceintes ayant une seule valeur anormale lors de l'HGPO à 100 g, et pour lesquelles le test a été renouvelé 1 mois plus tard, retrouvant alors chez 34 % d'entre elles 2 valeurs anormales.

Il faut noter que la prévalence du diabète gestationnel varie assez largement selon les critères considérés. Elle est en particulier majorée de 50 % par la méthode *Carpenter et Coustan*, en comparaison avec celle du *NDDG*.

D'autre part, la reproductibilité de l' HGPO à 100 g n'est pas parfaitement satisfaisante. Elle est estimée à 78 % dans une étude menée en 1991 (*Harlass [121]*), auprès de 64 femmes enceintes soumises à deux HGPO à deux semaines d'intervalle : 11 d'entre elles avaient un 1<sup>er</sup> test normal et un second anormal, 3 avaient des résultats inverses (soit 22 % de résultats discordants), 2 femmes des résultats anormaux aux deux tests (concordance positive dans 3 % des cas), et les 48 autres deux tests normaux (concordance négative dans 75 % des cas). La concordance la plus forte concerne les glycémies à 2 heures.

Au vu des ces résultats, les auteurs sont amenés à préconiser de répéter l'HGPO à 100 g si seule la valeur à 1 heure est anormale ou si les autres valeurs sont à la limite des seuils considérés.

En France, la "stratégie en 2 étapes" utilisant l'HGPO à 100 g comme test diagnostique avec les valeurs seuils de *Carpenter et Coustan* est recommandée par l'*ALFEDIAM* et la plus couramment pratiquée.

**a22 Stratégie préconisée par l'OMS (Organisation Mondiale de la santé) et par l'EASD (European Association for the Study of Diabetes) :**

Il s'agit d'une procédure en 1 étape puisque ce test établit le diagnostic de diabète gestationnel sans dépistage préalable.

Il consiste simplement en la réalisation d'une HGPO à 75 g de glucose qui doit avoir lieu à jeun et après avoir consommé dans les 3 jours précédents des repas contenant au moins 150 g d'hydrates de carbone.

La glycémie veineuse est mesurée à jeun puis 2 heures après l'ingestion du glucose et les critères utilisés pour le diagnostic de diabète gestationnel sont les mêmes que ceux retenus en dehors de la grossesse pour la même épreuve :

- ◆ résultats normaux si glycémie à jeun < 1,40g/L et glycémie à 2 heures < 1,40 g/L (à noter que les critères actuels pour le diagnostic de diabète ont été modifiés et correspondent maintenant à une glycémie à jeun  $\geq 1,26$  g/L).
- ◆ intolérance au glucose si glycémie à jeun < 1,40 g/L et glycémie à 2 heures comprise entre 1,40 et 1,99 g/L. Ces valeurs définissent aussi le diabète gestationnel en période de grossesse.
- ◆ diabète si glycémie à jeun  $\geq 1,40$  g/L et/ou glycémie à 2 heures  $\geq 2$  g/L.
- ◆ compte-tenu de la révision à la baisse des critères diagnostiques de diabète, **le diabète gestationnel devrait maintenant correspondre à glycémie à jeun  $\geq 1,26$  g/L et/ou glycémie à 2 heures  $\geq 2$  g/L.**

Cette méthode, bien que non validée par les résultats d'études scientifiques est adoptée par consensus de différents comités d'experts en raison des avantages qu'elle présente : simplicité, meilleure tolérance clinique du fait d'une moindre quantité de glucose ingérée, test plus court, critères plus faciles à mémoriser et moindre coût car moins de dosages.

Sa reproductibilité n'est pas très bien évaluée variant entre des résultats moyens de 76 % dans l'étude de *Catalano* en 1993 [122] (portant sur 38 patientes) ou meilleurs de 93 % pour *Weiss* en 1998 [123].

**a23 Choix de la méthode diagnostique :**

La question posée est de savoir si, parmi les deux tests que sont l'HGPO à 100 g et à 75g l'un serait éventuellement plus performant que l'autre pour le diagnostic du diabète gestationnel ou s'ils sont tout au moins concordants.

Comme nous l'avons déjà indiqué dans le paragraphe concernant la macrosomie fœtale, aucun seuil glycémique ne paraît susceptible de prédire les complications materno-fœtales de la grossesse en cours et le probable continuum de risque de macrosomie en fonction de l'élévation glycémique maternelle a été largement démontré aussi bien par l'une ou l'autre des deux méthodes.

① En 1996, l'équipe de *Deerochanawong* [124] a comparé les valeurs diagnostiques de l'HGPO à 75 g versus HGPO à 100 g. L'étude a été réalisée chez 709 femmes thaïlandaises enceintes, entre 24 et 28 semaines d'aménorrhée, qui ont été soumises à une HGPO à 75 g selon les recommandations de l'OMS d'une part, et au test de dépistage à 50 g suivi d'une HGPO à 100 g en cas de glycémie supérieure à 1,40 g/L d'autre part :

-111 patientes sur 709 avaient une HGPO à 75 g anormale, ce qui représente une proportion de 15,6 % de diabète gestationnel.

-83 patientes sur 709 avaient un test à 50 g positif, et 10 parmi les 83, ont présenté une anomalie à l'HGPO à 100 g, soit un taux de diabète gestationnel de 1,4 %.

-de plus, la sensibilité à détecter la macrosomie était estimée à 42,9 % avec la 1<sup>ère</sup> méthode, contre seulement 21,4 % avec la stratégie en 2 étapes.

Compte-tenu des complications obstétricales et périnatales mieux dépistées par le test de l'OMS, les auteurs concluaient que ce dernier était plus pertinent.

② Une autre étude menée auparavant par *Pettitt (1994 [125])* chez les Indiens Pima (127 femmes) retrouve des données concordantes, arrivant à la conclusion que l'HGPO à 75 g identifie plus de diabètes gestationnels compliqués en période périnatale, de macrosomie et d'accouchement par césarienne (38 %), que ne le fait l'HGPO à 100 g précédée du dépistage (seulement 6 %).

③ Enfin, d'autres résultats antérieurs rapportés par *Li (1987 [126])*, ne confirment pas cette supériorité diagnostique de l'HGPO à 75 g puisque parmi une population de 3084 femmes ayant effectué une HGPO à 100 g, 347 avaient des résultats anormaux, qui n'étaient pas confirmés dans 45 % des cas par une HGPO à 75 g, laissant supposer une sous-estimation des cas de diabète gestationnel par cette méthode.

➤ En tout état de cause, il faut rappeler que l'HGPO à 100 g est actuellement le seul test diagnostique à avoir reçu une validation officielle et que d'autres études seront nécessaires pour confirmer la pertinence diagnostique identique ou supérieure de l'HGPO à 75 g utilisant les critères de l'OMS.

## **b) Autres méthodes de dépistage :**

Différents tests et moyens de dépistage sont pratiqués par certaines équipes, sans avoir fait l'objet de validation multicentrique, ni d'études leur permettant d'atteindre un niveau de preuve scientifique suffisant. Nous allons les décrire brièvement, en les considérant par ordre d'intérêt croissant.

### **b-1 La glycosurie :**

Il ne s'agit pas là d'un moyen efficace de dépistage du diabète gestationnel, compte-tenu de sa faible spécificité (abaissement du seuil rénal d'excrétion du glucose chez la femme enceinte, conduisant à une glycosurie positive chez près d'une femme sur deux) et de sa non reproductibilité. Cette mesure, reconnue unanimement comme non performante, ne devrait plus faire partie des recommandations.

### **b-2 L'hémoglobine glycosylée et le dosage de fructosamine :**

Ces deux dosages ne constituent pas non plus des tests pertinents en terme de dépistage du diabète gestationnel. Sur l'ensemble des études d'évaluation, seule une, menée sur un petit effectif de population (*Morris 1986 [127]*), trouve un intérêt au dosage de l'hémoglobine glycosylée.

### **b-3 La glycémie post-prandiale :**

Proposée dans un souci de simplification du dépistage, cette procédure n'a été que très peu évaluée (*Coustan 1987 [128]*), et ceci dans un petit échantillon de population ayant une prévalence anormalement élevée de diabète gestationnel, donc peu représentatif.

### **b-4 La glycémie au hasard :**

Il s'agit du dosage de glycémie veineuse réalisé au hasard dans la journée, en tenant compte ou non, selon les auteurs, de l'heure de la dernière prise alimentaire pour l'interprétation des résultats.

Ce test est considéré comme efficace et moins coûteux que les pratiques habituelles de dépistage, néanmoins, des défauts méthodologiques ne permettent pas du tout de valider cette procédure, puisqu'elle n'a en particulier pas été comparée aux techniques de référence chez la grande majorité des femmes de l'étude (seulement 2,5 % d'HGPO et un taux de 0,25 % de diabètes gestationnels) (*Lind 1984 [129]*).

### **b-5 La glycémie capillaire :**

Quelques travaux ont cherché à évaluer la pertinence du dépistage du diabète gestationnel par des contrôles des glycémies capillaires, en comparaison avec le test de O'Sullivan, dans le but notamment de réduire les dépenses et les contraintes engendrées par un prélèvement veineux au laboratoire.

Les résultats de trois études se sont avérés plutôt encourageants, la sensibilité de cette méthode variant entre 70 et 93 % et sa spécificité entre 91 et 97 %.

Cependant, plusieurs éléments tels que le nombre de diabètes gestationnels ignorés, n'ont pas été évalués du fait que le test n'a pas toujours été comparé à l'HGPO diagnostique de référence.

De même, l'imprécision de la mesure de glycémie capillaire, par rapport à un dosage en laboratoire, n'a pas été prise en compte ici, mais elle est en revanche attestée dans une étude menée auprès de 84 femmes (*Carr 1989 [130]*), et constitue pour l'instant un obstacle au dépistage par cette méthode.

### **b-6 La glycémie plasmatique à jeun :**

Plusieurs travaux récents ont été conduits pour analyser ce paramètre utilisé en dépistage:

-*Reichelt* en 1998 [131], a réalisé un dosage de glycémie à jeun chez 5010 femmes enceintes, suivi d'une HGPO diagnostique à 75 g (OMS), ce qui a permis d'estimer la sensibilité du dépistage et sa spécificité à 68 % chacune, en prenant comme valeur seuil une glycémie à jeun à 0,85 g/L. L'abaissement du seuil à 0,81 g/L améliorerait la sensibilité à 81 % mais au prix d'une spécificité diminuée à 54 %. Au vu des résultats, ce test a été jugé peu apte à un dépistage satisfaisant du diabète gestationnel.

-Puis, *Perucchini* et son équipe suisse [132], cherchant à vérifier des données antérieures ayant évalué le dosage de glycémie à jeun meilleur que le test de O'Sullivan (*Sacks 1992 [133]*), publient en 1999 des résultats similaires, au terme d'une étude menée chez 520 femmes enceintes.

Les patientes ont été soumises à un dépistage systématique du diabète gestationnel par un test de O'Sullivan à 50 g de glucose, puis à une HGPO à 100 g systématique, selon les critères de Carpenter et Coustan. Ainsi, la glycémie à jeun lors de l'HGPO a pu être comparée avec le test de O'Sullivan, chez toutes les patientes : la valeur seuil optimale de 4,8 mmol/l (0,87 g/L) pour la glycémie à jeun, conduit à une sensibilité de 81 % et une spécificité de 76 %, contre respectivement des taux de 68 % et 82 % pour le test à 50 g dont la valeur seuil correspondante est 7,0 mmol/l (1,27 g/L). Ceci représente un gain de 13 points en sensibilité, avec une spécificité restant acceptable.

Pour une glycémie à jeun de 0,80 g/L, la sensibilité atteindrait 100 %, mais avec une faible spécificité de 39 %, ce qui permettrait de n'omettre aucun cas de diabète gestationnel au prix de la réalisation d'une HGPO chez 65 % des patientes, avec un fort taux de faux positifs (55 %).

Le dépistage par la glycémie à jeun, en choisissant la valeur seuil de 0,87 g/L, augmente à 30 % le nombre de patientes devant subir une HGPO diagnostique, alors qu'il est de 14 % avec le test à 50 g (avec un seuil à 7,8 mmol/l).

En conclusion, les auteurs indiquent que le dépistage du diabète gestationnel par le dosage de glycémie à jeun est plus commode que par le test de O'Sullivan, tout en restant fiable. Ses avantages sont nombreux : praticité, bonne tolérance, faible coût, fiabilité et reproductibilité.

➤ En résumé, plusieurs méthodes de dépistage du diabète gestationnel ont été envisagées, toujours dans le but d'alléger les contraintes humaines, le coût financier, et de simplifier une procédure en 2 étapes considérée comme plutôt lourde.

Si les premières ne répondent de toute évidence pas aux critères d'un test de dépistage, d'autres paraissent plus intéressantes mais nécessitent d'être confirmées sur des échantillons de population représentatifs pour devenir extrapolables avec un niveau de preuve scientifique suffisant.

## **2/ Qui dépister ?**

Cette question s'organise autour d'un sujet de controverse central, opposant les partisans du dépistage universel (ou systématique), et ceux du dépistage sélectif d'une population à risque.

Avant d'aborder dans la discussion générale, les éléments du débat et l'évolution des recommandations en fonction des nouvelles données mises à la disposition des groupes d'expert, nous allons donc ici nous intéresser aux différents facteurs de risque du diabète gestationnel :

### **a) Prévalence du diabète gestationnel :**

Elle est très variable selon les études, puisque dépendant de l'hétérogénéité des critères diagnostiques et des méthodes de dépistage, ainsi que du type de population étudié. Les valeurs extrêmes varient de 1,4 % avec les critères du NDDG jusqu'à 15,7 % lorsque les critères de l'OMS sont utilisés.

**b) Facteurs de risque classiques :**

Les principaux facteurs de risque de diabète gestationnel sont les suivants :

- Histoire personnelle : (interrogatoire)

- l'âge avec 3 paliers correspondant à 3 catégories de risque (25,30 et 35 ans)
- la race (origine ethnique) : risque accru en cas d'origine asiatique (indienne, chinoise), moins net en cas d'appartenance à la race noire ou à une ethnique hispanique, faible dans la race blanche (caucasienne)
- les antécédents familiaux de diabète de type 2
- les antécédents personnels obstétricaux : macrosomie définie par un poids de naissance > 4000 grammes à terme, hydramnios, malformation congénitale, mort foetale in utero ou périnatale inexplicables, pré-éclampsie, diabète gestationnel

- Eléments cliniques :

- l'obésité (IMC  $\geq 27$ , selon la définition de l'OMS en vigueur au moment de l'étude), la prise pondérale à l'âge adulte
- l'hypertension artérielle

- Anomalies de la grossesse en cours :

- prise pondérale excessive
- glycosurie, infections urinaires à répétition
- macrosomie clinique et/ou échographique, hydramnios, HTA gravidique, ces éléments réalisant déjà des complications de la maladie, devant conduire à dépister, plus que des facteurs de risque au sens strict du terme.

**Les facteurs de risque les plus puissants et les plus significatifs** identifiés au travers de différents travaux, **sont l'âge maternel, la surcharge pondérale pré-gravidique et l'appartenance à certains groupes ethniques ou raciaux en particulier l'origine asiatique :**

- étude canadienne de Naylor en 1997 [117]: elle porte sur 3131 patientes chez lesquelles ont été retrouvés, après analyse multivariée, 3 facteurs de risque indépendants de diabète gestationnel:

- âge maternel avec un risque relatif (RR) de 1,6 s'il est > 35 ans
- IMC : RR de 3,2 s'il est > 25 kg/m<sup>2</sup>
- race : RR de 4,8 dans la race jaune

- étude de Solomon en 1997 [134] : analyse des facteurs de risque chez 14613 femmes :

- âge maternel : le risque relatif (RR) est de 1 entre 25 et 29 ans, 1,16 entre 30 et 34 ans, 1,25 entre 35 et 39 ans et > 2,24 après 40 ans
- surpoids avant la grossesse : RR de 1 pour un IMC < 20 kg/m<sup>2</sup>, 2,13 pour IMC entre 25 et 29,9 et 2,9 pour IMC  $\geq 30$
- facteur racial : RR de 1 dans la race blanche (caucasienne, non hispanique), 1,45 chez les femmes hispaniques, 1,75 dans la race noire et 2,32 chez les asiatiques
- la prise pondérale à l'âge adulte augmente également le risque ainsi que le tabagisme (RR de 1,5 chez les fumeuses)

**Concernant l'origine ethnique**, plusieurs études spécifiques n'ont pas forcément conduit aux mêmes conclusions dans les détails, mais confirment les tendances principales :

-étude prospective de *Green (1990 [135])* : menée en Californie auprès de 4210 femmes ayant bénéficié d'un dépistage systématique du diabète gestationnel (test de O'Sullivan), suivi si positif, d'une HGPO à 100 g selon les critères du NDDG.

La prévalence globale du diabète gestationnel était de 4,3 %.

3 groupes de risque appariés pour l'âge et l'IMC ont pu être individualisés selon l'appartenance ethnique :

- faible risque pour les femmes blanches non hispaniques et les femmes noires (prévalence de 1,5 %)
- risque intermédiaire pour les femmes d'origine hispanique (latino-américaines) (prévalence de 4,2 %)
- risque élevé pour les femmes chinoises et originaires des îles du Pacifique (prévalence respectivement de 7,3 et 8 %)

Cette étude met également en évidence une intolérance au glucose significativement plus importante chez les femmes chinoises et latino-américaines, qui apparaît dès que ces femmes présentent une surcharge pondérale, même modérée. Cette relation n'est en revanche pas observée dans la race noire.

*Dooley* à Chicago en 1991 retrouve une prévalence plus élevée du diabète gestationnel dans la race noire (3,3 %) que chez les femmes blanches (2,7 %), devant faire considérer ce critère comme un facteur de risque indépendant.

*Berkowitz* à New-York en 1992 évalue une population de 10187 femmes. Ce sont ici les origines indienne et hispanique qui apparaissent comme facteur de risque indépendant de diabète gestationnel (RR = 4,08 contre 1 pour la race blanche), alors que le risque relatif n'est que de 1,78 chez les femmes noires.

Enfin, l'équipe de *Dornhorst (1992 [136])*, après une étude concernant 12000 patientes européennes, conclue que l'origine ethnique est le facteur de risque indépendant le plus puissant de diabète gestationnel :

- c'est l'origine indienne qui est associée au risque relatif le plus fort (RR de 11, la comparaison s'effectuant pour tous les groupes, par rapport aux femmes blanches européennes dont le RR est de 1), puis viennent les autres femmes originaires d'Asie du Sud Est (RR de 8), les femmes arabes du pourtour méditerranéen (RR de 6) et les femmes noires (RR de 3).
- **Les autres facteurs de risque indépendants** tels que **l'obésité** paraissent influencer ce risque en le renforçant nettement chez les femmes arabes (risque multiplié par 7), les femmes noires et blanches européennes (risque multiplié par 4). **L'âge** multiplie le risque par 4 chez les femmes noires, 3 chez les femmes blanches et 2 chez les femmes arabes. Ces éléments sont résumés dans le tableau 6 page suivante :

**Tableau 6 : Risque relatif de diabète gestationnel selon l'origine ethnique et rôle de 2 autres facteurs de risque indépendants**

Origine ethnique (population européenne de 12000 femmes)	Risque relatif de diabète gestationnel	Multiplication du risque selon autres facteurs de risque indépendants	
		Obésité	Age
Indienne	11	1	1
Asie du Sud Est	8	?	?
Arabe	6	7	2
Race noire	3	4	4
Race blanche	1	4	3

**c) Autres facteurs de risque identifiés :**

A l'occasion de leurs études, certains auteurs ont individualisé d'autres éléments comme facteur de risque de diabète gestationnel. Ainsi le **tabagisme**, déjà cité [134], est-il parfois pris en compte en tant que tel ; de même la **multiparité** est également apparue corrélée au risque de diabète gestationnel dans les résultats de *Naylor* [117], tout comme les **poinds de naissance maternels extrêmes** (hypotrophie < 2500g et macrosomie > 4500g) [134] qui, rappelons le, exposent ces femmes au développement d'anomalies du métabolisme glucidique à l'âge adulte, dont le diabète gestationnel fait partie.

L'administration en continu pendant la grossesse, **d'un traitement  $\beta$ -adrénergique** à visée tocolytique **et/ou d'une corticothérapie** (employée par exemple pour induire la maturation pulmonaire en cas de menace d'accouchement prématuré) constitue également un facteur de risque supplémentaire. *Fisher* (1997 [137]) a mis en évidence un risque multiplié par 6, chez les patientes soumises à ce type de traitement.

**c-1 Diabète gestationnel, insulino-résistance et petite taille :**

Le fait que les adultes d'âge moyen souffrant de diabète de type 2 ou, à un moindre degré, d'une intolérance au glucose, ont une taille moyenne inférieure à une population d'âge identique, mais indemne de ces anomalies métaboliques, a déjà été rapporté dans la littérature (*Brown* 1991 [138]).

- Partant de l'existence de nombreux arguments en faveur d'une grande similitude physiopathologique entre diabète de type 2 et diabète gestationnel (insulino-résistance et dysfonctionnement cellulaire bêta en particulier), une équipe grecque (*Anastasiou* 1998 [139]) a étudié, dans un centre hospitalo-universitaire athénien, 2772 femmes enceintes présentant des troubles de la tolérance glucidique d'intensité variable (une valeur anormale à l'HGPO à 100 g ou diabète gestationnel ou diabète de type 2 connu).

- En les comparant à un groupe témoin, les auteurs se sont attachés à rechercher, dans une population de femmes jeunes (a priori à l'abri de tout facteur confondant tel que l'ostéoporose), le même type de corrélation entre taille décroissante et augmentation du risque de troubles de la tolérance glucidique, qui avait été souligné chez des adultes diabétiques plus âgés. A noter également qu'un contingent de patientes diabétiques de type 1 enceintes a été inclus dans cette étude.

**En conclusion,** ce travail met en évidence une association indépendante entre petite taille et des degrés variables d'intolérance glucidique chez la femme enceinte (corrélation inverse entre la taille d'une part, et la tolérance glucidique, ainsi que le degré d'insulinorésistance d'autre part). Cette relation est indépendante notamment de l'obésité et du statut socioéconomique des patientes, qui sont les paramètres habituellement pris en compte. Ces résultats viennent confirmer les rares données existantes sur ce même sujet (*Jang 1995 [140]*). Ils apportent également de nouveaux thèmes de réflexion, démontrant pour la première fois, l'association indépendante entre taille et insulinorésistance à l'état basal.

Enfin, si les mécanismes physiopathologiques ne sont pas définitivement élucidés, compte tenu du rôle connu de l'insuline sur la croissance normale (action directe et par l'intermédiaire du système GH/IGF1), les auteurs émettent l'hypothèse qu'un défaut d'insulinosécrétion, et/ou d'insulinosensibilité avant la fin de la puberté, pourrait être à l'origine de l'effet délétère sur la taille définitive, à moins que cela ne survienne encore beaucoup plus tôt, dès le stade fœtal. Dans ce cas, elle s'intégrerait au tableau associant retard de croissance intra-utérin et insulinorésistance, qui augmente le risque de survenue d'un diabète gestationnel et/ou d'un diabète de type 2 (*Olah 1996 [141]*, *Lindsay 2000 [48]*). Ceci laisse imaginer une possible interaction entre le(s) gène(s) définissant la taille de l'individu, et ceux déterminant sa susceptibilité à l'intolérance au glucose.

## **c-2 Diabète gestationnel, insulinorésistance et ovaires polykystiques :**

Quelques travaux cliniques ont révélé des informations intéressantes, à savoir que **le syndrome des ovaires micropolykystiques**, souvent associé à une insulinorésistance, constituerait un facteur de risque plutôt méconnu (*Lanzone 1995 [142]*). *Anttila* rapporte en 1998 [143], les résultats d'une étude rétrospective comparant en post-partum (à distance de tout allaitement maternel), et à l'aide de critères échographiques, la fréquence de l'aspect "d'ovaires polykystiques" (OPK) chez 31 femmes ayant développé un diabète gestationnel et chez 30 femmes ayant une tolérance glucidique normale, les deux groupes étant appariés pour l'âge et l'IMC pré-gravidique. La fréquence des OPK est nettement plus élevée dans le groupe diabète gestationnel (44 %) que dans le groupe témoin (7 %).

### 3/ Quand dépister ?

Le moment choisi pour le dépistage pendant la grossesse, doit tenir compte principalement de deux facteurs qui sont mis en balance :

- d'un côté, il est souhaitable que le diagnostic soit le plus précoce possible, la finalité étant la prise en charge optimale de cette pathologie,
- de l'autre, la réalisation d'un dépistage trop tôt au cours de la grossesse, conduirait à manquer l'objectif fixé ou à renouveler le test à plusieurs reprises, afin de respecter la période pendant laquelle la probabilité de révéler l'intolérance au glucose est la plus forte. Il semble admis, compte tenu de la chronologie des modifications physiopathologiques sous-tendues par les bouleversements hormonaux, que cette période se situe entre la fin du 2<sup>ème</sup> trimestre et le début du 3<sup>ème</sup>, c'est-à-dire entre 24 et 32 semaines d'aménorrhée (SA) (cf. Partie 1, Chap.I, paragraphe 1/ a- et notamment tableau 1 p.13).

Ainsi, dans la plupart des études ayant évalué la pertinence du dépistage à différents âges gestationnels (*Hong 1989 [144]*, *Nahum 1990 [145]*), il apparaît clairement que beaucoup d'HGPO normales au 1<sup>er</sup> trimestre, deviennent pathologiques à la fin du 2<sup>ème</sup> trimestre. Il est donc le plus souvent recommandé de pratiquer le dépistage entre 24 et 28 SA. Néanmoins, certains auteurs ont démontré qu'un nombre non négligeable de diabètes gestationnels restaient non diagnostiqués par l'HGPO réalisée dans cet intervalle, et ne l'étaient que lors de l'HGPO du 3<sup>ème</sup> trimestre. C'est en effet à 34 SA que la sensibilité du test de O'Sullivan atteint sa valeur maximale, comme l'a décrit *Watson* en 1989 [146] : dans une population de 550 femmes testées à 20, 28 puis 34 SA, qui avaient des résultats compris entre 1,20 et 1,39 g/L au 1<sup>er</sup> test, il a constaté une augmentation de la glycémie de 0,1 g/dL par semaine entre 20 et 34 SA. Il préconise donc de retester à 34 SA, les femmes ayant une glycémie allant de 1,20 à 1,39 g/L au 1<sup>er</sup> test.

A noter que dans le cas particulier où il existe, dans les antécédents de la patiente, un ou plusieurs facteurs de risque de diabète gestationnel, un dépistage paraît justifié dès le premier trimestre de la grossesse (au mieux à la première consultation prénatale), à renouveler ultérieurement s'il s'avère négatif.

De même, si un facteur de risque se révèle pendant la grossesse en cours, tel une prise pondérale excessive au moment du test de dépistage, celui-ci devrait également être répété dans la période critique de survenue de l'intolérance au glucose.

-----

## II-Principes du suivi et de la prise en charge diabétologique :

Nous avons vu les effets délétères des perturbations du milieu nutritionnel intra-utérin sur le développement fœtal, avec les complications qui en résultent à court terme, ainsi que ses conséquences néfastes probables sur le devenir de l'enfant et à plus long terme.

Ces considérations physiopathologiques réalisent le concept de base sur lequel reposent les principes de la prise en charge thérapeutique du diabète gestationnel, avec comme objectif central la restauration la plus précoce possible de l'euglycémie maternelle.

En effet, si l'excès de tous les substrats énergétiques (glucose et métabolites intermédiaires : acides gras libres, corps cétoniques, lactates, pyruvates), associé à certains facteurs de croissance, est susceptible d'induire l'hyperinsulinémie et les perturbations de la croissance fœtale, c'est l'hyperglycémie maternelle en premier lieu qui grève le pronostic de la grossesse [78].

### 1/ Objectifs glycémiques :

Ils ont été déterminés à partir de résultats de plusieurs études, en particulier celles de *Langer (1994 [84])* qui ont servi de référence pour l'établissement des recommandations lors de la 4<sup>ème</sup> conférence internationale de consensus sur le diabète gestationnel en 1997 [78].

Ces travaux ont prouvé l'existence d'une corrélation entre le niveau d'hyperglycémie maternelle et la survenue des complications fœtales, établissant que cette relation correspondait plutôt à un continuum de risque, et que les valeurs seuils de glycémie maternelle à ne pas dépasser étaient variables selon la complication que l'on cherchait à prévenir (par exemple, une valeur glycémique moyenne inférieure à 1,10 g/L serait nécessaire pour réduire le taux de complications métaboliques à celui de la population non diabétique, alors que pour réduire la macrosomie fœtale, il faudrait atteindre une moyenne < à 1 g/L).

*Langer* a également montré que l'abaissement des seuils à des glycémies encore plus basses en moyenne (< à 0,87 g/L à jeun et en post-prandial), permettait de diminuer davantage ce taux de macrosomie, jusqu'à 2 %, mais au prix d'une nette augmentation du nombre de nouveaux-nés présentant un retard de croissance intra-utérin.

➤ L'ensemble de ces résultats a donc conduit à l'adoption de valeurs seuils glycémiques estimées réduire le taux de macrosomie fœtale du diabète gestationnel à celui des femmes non diabétiques.

Ces valeurs seuils sont fixées, pour des glycémies capillaires, à :

- 0,95 g/L à jeun et avant les repas,
- 1,40 g/L une heure après les repas, ce qui équivaut à 1,20 g/L 2 heures après les repas (c'est-à-dire 1,40 g/L pour la correspondance en glycémie veineuse).

Ces notions doivent être parfaitement claires et acquises par l'ensemble des intervenants médicaux et paramédicaux qui participent au suivi diabétologique de la patiente tout au long de sa grossesse, le strict respect de ces objectifs, garant de son déroulement sans complications, devant être la préoccupation permanente de chacun.

## 2/ Moyens thérapeutiques et modalités de surveillance :

Dans le cadre des anomalies du métabolisme glucido-lipidique, l'arsenal thérapeutique à disposition repose toujours sur les mêmes principes basés en premier lieu sur les mesures hygiéno-diététiques, associées si besoin dans un second temps, aux traitements pharmacologiques, avec le contexte particulier de la grossesse qui exclut jusqu'à présent tout recours aux antidiabétiques oraux. C'est donc l'insulinothérapie qui est recommandée en cas d'échec du traitement nutritionnel.

### a) Mesures hygiéno-diététiques :

#### a-1 Principes de la prise en charge nutritionnelle :

##### a11 Détermination des besoins quantitatifs :

Il est difficile de proposer des niveaux d'apport énergétiques standardisés, étant donné la grande variabilité interindividuelle, des besoins énergétiques en rapport avec l'augmentation des dépenses liée à l'état gravidique.

Des études à l'eau doublement marquée (*Goldberg 1993 [147]*) ont permis d'estimer les besoins énergétiques au cours de la grossesse chez des femmes occidentales, à 2600 Kcal/jour chez les femmes minces et 2900 Kcal/jour chez les femmes obèses. Il apparaît toutefois que chez ces femmes ayant mené une grossesse normale et un mode de vie identique, le coût énergétique de la grossesse reste éminemment variable de l'une à l'autre, allant de 59 Kcal /jour au minimum, jusqu'à 490 Kcal /jour.

Les facteurs induisant de telles variations n'ont pas été que partiellement identifiés à ce jour. *Goldberg et al.* ont notamment constaté que certaines femmes (plutôt les femmes minces) présentent une capacité d'épargne énergétique accrue en début de grossesse, ce qui leur permettrait de réduire leur métabolisme de base et ainsi, de réaliser des économies substantielles, sans affecter la croissance fœtale. Inversement, les femmes dont les réserves avant la grossesse sont plus élevées, subissent une augmentation de leur métabolisme basal dès le début de la grossesse et dans des proportions importantes (*Prentice 1989 [148]*), l'élévation de la dépense énergétique tendant ainsi à s'opposer à un gain pondéral excessif, néfaste pour le développement fœtal.

La détermination de la ration énergétique maternelle quotidienne nécessaire pour une croissance fœtale optimale doit donc être individualisée, et prendre en compte le poids pré-conceptionnel, en fonction duquel est estimée la prise pondérale souhaitable en cours de grossesse.

Des tables intégrant ces éléments ont été établies par *l'Institut de Médecine américain (1990 [149])*, et servent de référence à de nombreuses équipes, bien qu'elles ne soient pas spécifiques de la grossesse diabétique :

- si l'IMC pré-gravidique est  $<$  à 26 kg /m<sup>2</sup>, la prise de poids pendant la grossesse ne doit pas excéder 1,8 kg /mois.
- si l'IMC pré-gravidique dépasse 26 kg /m<sup>2</sup>, la prise pondérale est considérée comme excessive pendant la grossesse si elle dépasse 0,9 kg / mois.

- En France, l'équipe du groupe **DIAGEST**, par exemple (*Vambergue 1996 [150]*), a utilisé ce schéma et proposé les adaptations suivantes :

- Si IMC pré-gravidique  $< 26 \text{ kg/m}^2$  : réduction de la ration énergétique seulement si la prise pondérale dépasse 1,8 kg /mois.
- Si IMC pré-gravidique  $\geq 26 \text{ kg/m}^2$  : réduction de la ration énergétique dès que la prise pondérale mensuelle dépasse 1,5 kg.

- Aux Etats-Unis, *Jovanovic et al. (2000 [151])* déterminent la ration énergétique quotidienne idéale pour une diète euglycémique, en fonction du poids de la patiente exprimé en pourcentage du poids idéal (qui correspond à un IMC de  $25 \text{ kg/m}^2$ ) :

- poids compris entre 80 et 120 % du poids idéal : 30 Kcal / kg du poids actuel et par jour
- poids compris entre 121 et 150 % du poids idéal : 24 Kcal / kg de poids et par jour
- poids  $> 150$  % du poids idéal : 12 à 15 Kcal / kg et par jour.

➔ En résumé, la plupart des auteurs s'accordent à proposer une ration calorique quotidienne comprise entre 20 et 30 Kcal /kg de poids idéal.

## a12 Répartition qualitative :

### ① Métabolisme glucidique pendant la grossesse :

Le glucose représente 80 % des substrats utilisés par l'unité fœto-placentaire. Au 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse, cela correspond à une quantité quotidienne nécessaire estimée à 200 g. Pour faire face à cette demande, l'organisme maternel subit un état adaptatif dit de "**jeûne accéléré**" (*Metzger 1987 [152]*), au cours duquel une lipolyse accrue permet de fournir, d'une part le glycérol nécessaire au foie maternel pour la néoglucogenèse, d'autre part des niveaux élevés d'acides gras, inhibant l'utilisation périphérique (musculaire) du glucose. Ainsi, le glucose produit est préservé pour le cerveau maternel et les besoins fœtaux.

Ces mécanismes adaptatifs sont toutefois responsables d'une insulino-résistance à laquelle les femmes prédisposées au diabète gestationnel ne peuvent faire face de façon efficace, contrairement à celles ayant une tolérance glucidique normale, qui vont pouvoir maintenir leur glycémie normale, en augmentant leur sécrétion insulinaire (*Bowes 1996 [153]*).

Or, de nombreux travaux expérimentaux menés chez des rats notamment, ont mis en évidence le rôle aggravant d'un régime riche en lipides, sur l'insulino-résistance, alors que celle-ci était inversement corrigée, chez des rates gestantes, lors de la perfusion de glucose pendant 72 heures (*Ramos 1995 [154]*).

De même, en physiopathologie humaine, l'étude de *Nuttens et al. (1996 [155])* a montré chez des femmes traitées pour diabète gestationnel, qu'il existait une relation inverse entre l'apport glucidique et le poids de naissance de l'enfant, et qu'aucun cas de macrosomie n'était observé pour des apports glucidiques supérieurs à 211 grammes / jour.

Il apparaît donc qu'une proportion plus faible de graisses dans l'alimentation maternelle, dont le corollaire est un apport glucidique élevé, permettrait, en réduisant la lipolyse basale et le taux d'acides gras libres circulants, de diminuer l'insulino-résistance accrue chez les femmes atteintes de diabète gestationnel.

### En pratique clinique :

Les recommandations habituelles, en France notamment, s'appuyant sur la connaissance de ces mécanismes physiopathologiques, préconisent une ration glucidique suffisante devant représenter au minimum 50 % des apports énergétiques quotidiens et ne pas être inférieure à 200 g /jour. La ration lipidique doit être réduite pour ne pas dépasser 35 % de la ration énergétique.

Aux Etats-Unis, *Jovanovic et al.* [151], se référant à leurs travaux qui ont démontré la corrélation entre l'ascension des glycémies post-prandiales et la quantité de glucose ingérée au repas, proposent une ration glucidique réduite à 40 % dans le but de respecter le plus strictement possible les objectifs glycémiques post-prandiaux (*Peterson 1991* [156]).

Sur le plan qualitatif et afin de respecter l'objectif glycémique post-prandial, il est indiqué:

- de privilégier les glucides complexes à faible index glycémique pendant et en dehors des repas, associés à la consommation d'aliments riches en fibres,
- de fractionner l'apport glucidique en répartissant les rations en 3 repas et 2 ou 3 collations. Il semble que l'apport glucidique devrait être réduit au minimum au petit déjeuner, étant donné qu'à ce moment du nyctémère, l'interférence d'une cortisolémie élevée avec la clearance du glucose entraîne une forte ascension glycémique post-prandiale souvent difficile à contrôler [151].

### ② Besoins protidiques :

Des calculs basés sur la méthode factorielle, réalisés par des nutritionnistes ont permis de déterminer les besoins protéiques supplémentaires à l'apport de base (0,75 g /kg /j), nécessaires pour couvrir les besoins de la grossesse aux cours de chaque trimestre (*Recommended dietary allowances 1989* [157]).

Ceux-ci ont été estimés à 1,3 g/j pour le 1<sup>er</sup> trimestre, 6,1 g/j pour le second et 10,7 g/j pour le 3<sup>ème</sup> trimestre. En tenant compte de l'accroissement du besoin de maintenance lié à l'augmentation de la masse maigre, l'apport de sécurité est ainsi évalué pour une femme de 60 kg à 47 g/j au 1<sup>er</sup> trimestre, 52 g/j au second et 61 g/j au troisième.

Or, les études de consommation alimentaire réalisées dans les pays développés constatent que l'apport dépasse largement ces valeurs. En France par exemple, l'apport protéique quotidien est de 85 à 95 g (protéines animales en majorité).

Néanmoins, si les patientes que nous avons en charge paraissent a priori exemptes de risque de sous-nutrition protéique, il convient de connaître la vulnérabilité particulière des femmes diabétiques à un insuffisance d'apports, et ses conséquences.

### Inconvénients d'un régime hypoprotidique :

Il a déjà été établi dans la littérature, que la sous-alimentation fœtale conduisait à un retard de croissance intra-utérin, une hypotrophie à la naissance, puis à des complications cardiovasculaires (coronaropathie) et métaboliques (diabète de type 2) à l'âge adulte.

Plusieurs données expérimentales issues d'études menées sur des rats afin d'évaluer l'effet sur sa descendance, d'une restriction protidique chez la femelle gestante, ont abouti à des résultats similaires :

➤ *Eriksson et Sweenne (1993 [158])* étudient l'effet d'une malnutrition protéique sévère mais transitoire imposée à de jeunes rates, ses conséquences éventuelles sur leur propre devenir métabolique à l'âge adulte et sur les fœtus lors de leur gestation. Ils démontrent alors que la croissance fœtale est altérée, de même que la tolérance glucidique maternelle avec une insulinosécrétion défailante. La restauration d'un régime normoprotidique corrige une partie des anomalies, avec cependant persistance définitive d'une réponse insulinaire insuffisante et une réduction définitive prouvée de la masse cellulaire  $\beta$  langerhansienne dans la descendance de ces rates.

➤ Plus récemment, *Petric et al. (1999 [159])*, suggèrent par les données de leur travaux, que la restriction des apports protéiques in utero pourrait induire une altération définitive et sélective du fonctionnement pancréatique endocrine, pouvant se révéler chez les rats adultes par une intolérance au glucose. Plusieurs mécanismes sont évoqués :

- une altération in utero de la vascularisation pancréatique endocrine
- une réduction des capacités prolifératives des cellules  $\beta$  langerhansiennes accompagnée d'un accroissement des phénomènes d'apoptose cellulaire. La diminution constatée de l'expression d'IGF2 au niveau des îlots pancréatiques apparaît d'ailleurs comme un marqueur et/ou un acteur des modifications de la balance entre prolifération et apoptose cellulaire.

### **a13 Limites de la restriction énergétique :**

Chez les patientes obèses ou bien en vue de l'obtention d'un équilibre glycémique toujours plus strict, une restriction calorique plus sévère a pu être envisagée mais ses effets délétères supposés ont conduit la majorité des équipes de diabétologie à ne pas diminuer la ration quotidienne au-dessous de 1600 Kcal, y compris en cas d'obésité sévère.

❶ En effet, certains risques ont été attribués à un traitement intensif, et parmi eux celui de la possible toxicité d'une cétonémie excessive sur le développement cérébral fœtal.

➤ Une étude publiée par *Rizzo en 1991 [160]* a établi l'existence d'une corrélation inverse entre le score obtenu à divers tests de développement psychomoteur chez des enfants nés de mères diabétiques ou non, et les concentrations maternelles en  $\beta$  hydroxybutyrate et acides gras libres mesurées lors du 3<sup>ème</sup> trimestre de leur grossesse. L'acétonurie elle-même n'était toutefois pas corrélée au développement intellectuel de ces enfants.

➤ D'autres travaux (*Buchanan 1990 [161]*) ont cherché à évaluer la tolérance métabolique d'un jeûne poursuivi pendant 18 heures, comparativement chez des femmes obèses non diabétiques et chez des femmes ayant un diabète gestationnel, appariées pour l'âge et le poids. Des variations de la concentration plasmatique en acides gras libres ont bien été observées entre les 2 groupes, mais aucune pour ce qui concerne le taux sanguin de  $\beta$  hydroxybutyrate.

➤ Enfin, l'étude de *Knopp (1991 [162])* a démontré une élévation de la concentration d'acide  $\beta$  hydroxybutyrique chez des patientes obèses enceintes soumises à un régime restrictif (1200 Kcal /jour), sans toutefois évaluer les paramètres de développement intellectuel ultérieur de leur descendance.

➤ Au total, en dépit d'arguments assez peu démonstratifs en faveur d'un retentissement fœtal délétère lié aux corps cétoniques en excès, la prudence reste de mise dans la prescription de diètes hypocaloriques chez les patientes diabétiques enceintes.

La recherche d'acétonurie à la bandelette peut être recommandée avant les repas pour dépister une ration glucidique insuffisante.

② Le risque de retard de croissance intra-utérin a également été évoqué comme conséquence non souhaitée d'une restriction alimentaire trop sévère, chez les femmes diabétiques enceintes. Ceci a été démontré par *Langer* en 1989 [163]. Nous avons décrit à différentes reprises les troubles métaboliques et cardiovasculaires induits au long court par les antécédents de retard de croissance intra-utérin, qui doit donc être prévenu pendant la grossesse.

## a-2 Place de l'activité physique :

Compte-tenu des mécanismes physiopathologiques du diabète gestationnel, le recours à l'exercice physique comme moyen thérapeutique complémentaire des mesures diététiques paraît intéressant pour réduire l'insulinorésistance maternelle, en particulier chez les patientes obèses.

Le maintien d'une activité physique quotidienne semble donc favorable, et doit être encouragé pendant la grossesse, en dehors des contre-indications obstétricales.

Le recours à des méthodes plus intensives d'entraînement physique a été utilisé, plutôt à titre expérimental jusqu'à présent. Des études ont même démontré que l'adjonction de l'exercice physique à un traitement diététique en échec, permettrait de différer, voire de supprimer l'insulinothérapie chez certaines patientes (*Rosas* 1992 [164]).

Quelques travaux ont mis en avant un certain nombre d'inconvénients potentiels tels que les risques de contractions utérines et d'hypertension artérielle pour la mère, de bradycardie pour le fœtus, alors que d'autres auteurs n'ont pas observé ces complications : *Veille et al.* (1985 [165]) par exemple, ont étudié l'effet de l'exercice physique sur l'activité utérine pendant les huit dernières semaines de la grossesse. Il n'a pas été noté chez les femmes de l'étude, d'anomalies d'activité utérine ni du rythme cardiaque fœtal, ces paramètres ayant été évalués après 30 mn de marche ou de bicyclette ergométrique. Au contraire, un rôle bénéfique de cet exercice sur le niveau de stress maternel a été objectivé.

Un autre type d'exercice physique est également proposé par certaines équipes, et semble fournir des résultats intéressants en matière de contrôle glycémique, tout en minimisant les risques materno-fœtaux, car privilégiant le travail de la partie supérieure du corps. Il s'agit de l'ergonomie des membres supérieurs que l'équipe de *Jovanovic* (1989 [166]) a testé avec succès chez des patientes atteintes de diabète gestationnel : l'évolution des glycémies a été comparée chez ces femmes, et chez un deuxième groupe de patientes suivant simplement des instructions diététiques. Après 6 semaines, les patientes pratiquant l'ergonomie des membres supérieurs, présentaient une normalisation de leur taux d'hémoglobine glycosylée, de leur glycémie à jeun et en réponse à une charge glucosée, alors que ces valeurs n'étaient pas améliorées dans le groupe traité par diététique seule.

Ces résultats suggèrent qu'un programme d'activité physique correct avec un conditionnement cardiovasculaire, pourrait éviter l'insulinothérapie chez un certain nombre de femmes présentant un diabète gestationnel. Cependant, les bénéfices et les implications économiques de ces pratiques, en terme de Santé publique, n'ont pas été évalués jusqu'à présent.

➤ En résumé, on retiendra le principe du bénéfice chez les femmes atteintes de diabète gestationnel, de la pratique d'une activité physique régulière et adaptée à l'état gravidique (en respectant les contre-indications obstétricales comme l'existence d'une hypertension artérielle).

#### **b) Surveillance de l'efficacité thérapeutique :**

Nous avons vu que l'objectif de la prise en charge du diabète gestationnel était le maintien de glycémies maternelles inférieures à 0,95 g/L en pré-prandial et 1,20 g/L en post-prandial.

L'auto surveillance glycémique capillaire est le moyen indispensable pour le contrôle quotidien de l'efficacité thérapeutique et la prise de décision concernant d'éventuelles modifications. Il doit être mis en place dès l'instauration des mesures diététiques, et poursuivi pendant toute la durée de la grossesse, jusque dans les jours suivant l'accouchement.

Cet outil de surveillance glycémique nécessite une éducation des patientes pour le maniement du lecteur. Celle-ci sera réalisée par un personnel infirmier spécialisé en diabétologie, qui doit impérativement s'assurer de la bonne acquisition des informations et de l'autonomie suffisante de la patiente, puisque la fiabilité des résultats mesurés en dépend. Un contrôle de glycémie veineuse est impératif au cas où les résultats laisseraient suspecter une mauvaise utilisation. Pour d'autres, le dosage de glycémie veineuse à jeun et en post-prandial est utilisé régulièrement comme contrôle de qualité.

Sur le plan pratique, l'usage d'un lecteur qui dispose d'une fonction de mémorisation des glycémies antérieures est préférable.

#### Moment et fréquence des contrôles :

La réalisation de contrôles quotidiens permet d'optimiser la surveillance et de décider sans retard du moment où l'insulinothérapie peut s'avérer nécessaire.

La supériorité de cette méthode, par rapport à un suivi hebdomadaire, a également été établie pour ce qui concerne la prévention de la macrosomie fœtale (*Goldberg 1986 [167]*).

Pour la répartition des contrôles dans la journée, plusieurs stratégies ont été proposées, certaines préconisant uniquement des contrôles pré-prandiaux (mais les données de la littérature au cours des dix dernières années ont démontré l'insuffisance de leurs performances), d'autres au contraire, intensifiant la surveillance jusqu'à sept contrôles quotidiens (*Langer 1994 [84]*).

La tendance actuelle est à la recherche d'une juste mesure, et la plupart des auteurs recommandent au minimum quatre contrôles quotidiens (le matin à jeun, puis après chaque repas), en insistant sur l'importance des glycémies post-prandiales qui seraient un indicateur plus sensible de l'intolérance au glucose, que les glycémies à jeun et pré-prandiales. Plusieurs études ont apporté des arguments dans ce sens :

- *Major et al. (1993 [168])*, dans une analyse rétrospective, ont comparé la survenue de complications dans deux groupes de femmes enceintes insulínées pour un diabète gestationnel, le premier bénéficiant de contrôles glycémiques pré-prandiaux, et le second d'une surveillance post-prandiale. Le taux d'hémoglobine glycosylée mesuré à l'accouchement était plus bas dans le second groupe, et le taux de macrosomie également.

- Dans une autre étude prospective randomisée, (*De Veciana 1995 [169]*), les auteurs ont à nouveau retrouvé une diminution de l'ensemble des complications materno-fœtales du diabète gestationnel chez des patientes insulínées, lorsque la surveillance et l'adaptation thérapeutique étaient effectuées à partir des glycémies capillaires post-prandiales.

Ainsi, le développement des complications et de la macrosomie en particulier, apparaît surtout corrélé aux hyperglycémies post-prandiales qu'il convient donc de dépister et de normaliser par tous les moyens thérapeutiques.

Le rapport coût/bénéfice de cette pratique de monitoring glycémique basée sur quatre contrôles quotidiens a par ailleurs été évalué et jugé satisfaisant (*Kitzmilller 1998 [170]*).

### **c) Insulinothérapie :**

Le recours à l'insulinothérapie s'avère nécessaire dans 30 à 80 % des cas, selon les études et les critères choisis pour l'instauration de ce traitement.

#### **c-1 Décision d'insulinothérapie :**

Le choix du moment dépend d'un certain nombre d'éléments, mais le principe retenu par tous est de ne pas retarder ce moment lorsque les objectifs fixés ne sont pas respectés (*Mc Farland 1999 [171]*). En cas de respect des objectifs, les bénéfices d'une insulinothérapie "prophylactique" n'ont pas été démontrés de manière formelle, bien que certains travaux aient décrit un intérêt de cette pratique, plus particulièrement chez les femmes obèses (*Persson 1985 [172]*).

La plupart des équipes utilisent donc les résultats des glycémies capillaires pour guider leur décision. Une première période de 15 jours en moyenne, après l'instauration des mesures diététiques, est considérée comme "période-test" servant à évaluer la capacité d'autocontrôle par la patiente, l'adhésion au traitement, et à rectifier à nouveau l'alimentation si besoin.

Cette période probatoire peut toutefois être réduite dans les cas suivants, où il serait observé un équilibre glycémique insuffisant :

- Prise en charge thérapeutique tardive (après 32 semaines d'aménorrhée). Dans ces cas, même si l'objectif de prévention de la macrosomie fœtale risque de ne pouvoir être atteint (*Combs 1992 [173]*), l'insulinothérapie doit malgré tout être mise en route pour rétablir l'euglycémie en fin de grossesse et à l'accouchement afin d'éviter les complications métaboliques.
- Peu d'erreurs diététiques décelées initialement et donc peu d'améliorations possibles par la prise en charge nutritionnelle.
- Glycémies capillaires d'emblée supérieures aux seuils, laissant augurer d'un probable échec de la diététique seule. L'indication d'insulinothérapie immédiate est retenue pour certains lorsque la glycémie à jeun est supérieure à 1,30 g/L, ou à 1,05 g/L voire 0,95 g/L pour les autres.

## c-2 Modalités de l'insulinothérapie :

Le choix du produit doit se porter vers des insulines humaines produites par génie génétique car se sont les moins immunogènes.

Concernant le schéma insulinique, aucun n'a démontré de supériorité par rapport au bénéfice attendu, l'important étant qu'il soit le mieux adapté au profil glycémique de chaque patiente.

Comme nous l'avons vu, les particularités retrouvées chez les patientes diabétiques enceintes, sont l'excursion souvent marquée des glycémies post-prandiales, suivie d'une diminution rapide des valeurs glycémiques, avec des valeurs parfois assez basses à distance des repas, l'organisme se mettant plus rapidement en situation de jeûne ("jeûne accéléré" [152]).

Dans le cas le plus fréquent, le schéma thérapeutique comportera donc trois injections d'insuline d'action rapide (une avant chaque repas), éventuellement associées à une quatrième injection d'insuline d'action intermédiaire au coucher, si la glycémie du réveil n'est pas satisfaisante.

Il n'y a pas d'indication spécifique pour les posologies initiales, qui dépendent à la fois du degré d'hyperglycémie maternelle, du poids et du terme de la grossesse. Avec l'accroissement de l'insulinorésistance, les besoins peuvent en effet augmenter assez rapidement jusqu'à la 34<sup>ème</sup> semaine, voire jusqu'à l'accouchement (*Mc Manus 1992 [174]*).

L'adaptation des doses se fait par une augmentation de 2 en 2 unités ou de 4 en 4 unités chez les obèses.

L'instauration d'un tel traitement nécessite bien entendu l'adhésion de la patiente et son éducation pour la réalisation des injections (l'utilisation de stylos injecteurs est maintenant préférée pour des raisons de commodité) et l'adaptation des doses d'insuline. Une hospitalisation de 24 à 48 heures est le plus souvent utile, afin de s'assurer de l'acquisition des bonnes pratiques, et d'autoriser le retour à domicile en autonomie.

### Insulinothérapie à l'accouchement :

➤ Lorsque la patiente est sous traitement diététique seul, il n'y a pas de recommandation spécifique.

➤ Pour les patientes insulínées, les injections habituelles doivent être stoppées dès le début du travail en cas d'accouchement spontané, ou la veille si le déclenchement est programmé. La surveillance des glycémies capillaires est poursuivie de façon horaire jusqu'à l'accouchement.

Si besoin, l'administration d'insuline se fera à la seringue électrique autopousseuse, prudemment et à faible débit, car les besoins diminuent rapidement au cours du travail.

En l'absence de données établies sur ce sujet, certaines équipes (*Vambergue 1996 [150]*) fixent le seuil glycémique d'intervention thérapeutique à 1,50 g/L, s'appuyant sur les constatations d'augmentation du risque d'asphyxie fœtale au-delà de cette limite, chez les femmes diabétiques avant la grossesse.

Au CHU de Limoges, sensibilisés par la communauté scientifique internationale à l'enjeu que représente le diabète gestationnel en matière de Santé publique, les diabétologues et les obstétriciens ont manifesté le souhait commun d'accroître leur collaboration dans ce domaine, avec l'objectif de réduire les complications materno-fœtales en instaurant une prise en charge précoce, multidisciplinaire, et optimisée de cette affection.

Cette volonté réciproque a abouti à la mise en place à partir de 1996, d'une stratégie de dépistage et de prise en charge spécifiques, dont les principes s'inspiraient naturellement des recommandations élaborées de concert par les organisations de l'*ALFEDIAM* et du *CNGOF*, représentant officiellement les deux disciplines que sont la diabétologie et l'obstétrique.

Ces recommandations ont été émises sous la forme d'un guide de pratique clinique, rédigé au terme d'une réunion nationale d'experts sur le thème du diabète gestationnel [175].

### **I-Présentation de notre étude :**

#### **1/ Objectifs :**

Le travail présenté a donc eu pour objectif d'évaluer, sur une période d'un an, et trois ans après sa mise en application, d'une part la bonne pratique du protocole de dépistage-prise en charge du diabète gestationnel, et d'autre part les effets observés sur la morbidité maternelle en cours de grossesse, et fœtale en période périnatale.

En d'autres termes, il s'agissait dans un premier temps, d'apprécier les effets produits à court terme par le dépistage systématique, la prise en charge précoce, spécifique et multidisciplinaire du diabète gestationnel.

#### **2/ Période d'étude, recueil des données :**

La période d'étude correspond à une année, de début juin 1999 à fin mai 2000, soit trois ans après la mise en route du dépistage systématique du diabète gestationnel.

Les données obtenues et analysées l'ont été pour la plupart des patientes (depuis septembre 1999), à partir de fiches-questionnaires élaborées spécifiquement pour ce travail. Les intervenants médicaux et paramédicaux les ont recueillies à différentes étapes de la grossesse, au fur et à mesure de son déroulement :

##### **a) Pour toutes les patientes :**

- **Premier questionnaire** : renseigné par le diabétologue (et d'après le dossier de Gynécologie) au moment de la lecture du test de O'Sullivan.

##### **Indications fournies :**

- \* identité, âge, nationalité (pays d'origine), gestité, parité,
- \* antécédents personnels (tabagisme, hypertension artérielle traitée), obstétricaux (HTA gravidique, pré-éclampsie, toxémie gravidique, diabète gestationnel, macrosomie, hydramnios, mort fœtale in utero, retard de croissance intra-utérin),

- \* antécédents familiaux de diabète (paternel, maternel, grands-parents), d'obésité,
- \* date de réalisation du 1<sup>er</sup> test de O'Sullivan, terme de la grossesse à ce moment, résultats en g/L. En cas de nécessité, les résultats d'un éventuel second test et/ou de l'HGPO diagnostique à 100 g seront notés sur la même fiche.
- \* poids avant la grossesse (en kg), prise pondérale au moment des tests et en fin de grossesse, taille (en cm), IMC (en kg/m<sup>2</sup>),
- \* données échographiques des 2<sup>ème</sup> (échographie morphologique) et 3<sup>ème</sup> (échographie de croissance) trimestres :
  - macrosomie ou retard de croissance intra-utérin (biométrie fœtale exprimée en percentile et notamment diamètre bi-pariétal, abdomino-transverse, mesure de la longueur fémorale, estimation pondérale lorsqu'elle est disponible),
  - hydramnios, oligoamnios,
  - existence d'une hypertrophie septale à l'échographie cardiaque fœtale.
- \* traitements particuliers tels que corticoïdes, salbutamol, anti-hypertenseur (moment, durée et mode d'administration ainsi que posologies notées si possible).

- **Second questionnaire** : il est rempli par les sages-femmes au bloc d'accouchement :

Indications fournies concernant la mère :

- \* identité, âge, gestité, parité, date et terme de la grossesse au moment de l'accouchement (en semaines d'aménorrhée)
- \* antécédents de diabète déclaré avant cette grossesse ou de diabète gestationnel,
- \* grossesse multiple, diabète gestationnel actuel et son traitement (régime seul ou régime et insulinothérapie, en précisant le type d'insuline et les doses reçues au moment de l'accouchement),
- \* complications de la grossesse : HTA gravidique, pré-éclampsie,
- \* mode d'accouchement : spontané ou déclenché et dans ce cas motif de déclenchement, césarienne (motif) et si oui, programmée ou en cours de travail, extraction instrumentale,
- \* traitements reçus en fin de grossesse (salbutamol, corticoïdes, anti-hypertenseur) et pendant l'accouchement (insulinothérapie par voie veineuse à la seringue électrique)

Indications fournies concernant le nouveau-né :

- \* identité, sexe, poids en grammes, taille en cm, périmètre crânien en cm,
  - \* glycémie capillaire à la naissance en g/L
  - \* score d'APGAR à 1, 3 et 5 mn de vie,
  - \* orientation immédiate (maternité ou centre des prématurés ou réanimation néonatale ou chirurgie pédiatrique),
  - \* traumatisme à la naissance, souffrance fœtale, détresse respiratoire immédiates, malformations, enfant mort-né.
- **Enfin, une 3<sup>ème</sup> fiche des renseignements** est complétée par le diabétologue lors de sa visite à la maternité, comprenant d'éventuelles informations manquantes ainsi que des indications sur la survenue d'hypoglycémies chez le nouveau-né, dans les 48 premières heures de vie, et leur mode de prise en charge.

**b) Pour les patientes identifiées comme ayant un diabète gestationnel ou une hyperglycémie modérée :**

Deux autres questionnaires sont renseignés lors de l'hospitalisation de jour en diabétologie, l'un par le médecin et l'autre par la diététicienne :

**- Quatrième questionnaire :**

Indications fournies :

- \* identité, âge, pays d'origine, gestité, parité,
- \* antécédents personnels, obstétricaux, et familiaux (les mêmes que dans le premier questionnaire)
- \* situation socio-professionnelle et familiale, pratique régulière d'une activité physique,
- \* notion de tabagisme poursuivi pendant la grossesse,
- \* date de l'HGPO à 100 g, résultat (diabète gestationnel ou hyperglycémie modérée)
- \* terme actuel de la grossesse, poids antérieur à la grossesse, poids actuel, taille en cm,
- \* traitements en cours (les mêmes que dans le premier questionnaire).

**- Cinquième questionnaire :**

Indications fournies par la diététicienne :

- \* habitudes alimentaires et erreurs qualitatives initiales (grignotages, "graisses cachées" en excès, boissons sucrées, restriction de la ration glucidique,
- \* estimation des rations énergétique (en kCal / 24 h) et glucidique (en grammes /24h) quotidiennes,
- \* recommandations concernant la répartition, le nombre et le type de collation, les catégories d'aliments à réduire ou à supprimer,
- \* rations énergétique et glucidique proposées,
- \* données qualitatives et approche psychologique : appréciation de la réceptivité, de la motivation de la patiente, de sa conscience des erreurs initiales, du degré de culpabilisation, de la présence d'une barrière culturelle.

**3/ Classement de la population par groupes d'étude :**

-Au terme de la procédure de dépistage-diagnostique, les patientes testées ont été classées selon leur résultat, en différents groupes dont l'ensemble constitue la population de notre étude :

- **Groupe D** : patientes présentant un diabète gestationnel selon les critères de notre procédure. L'effectif de ce groupe est l'effectif réel sur la période d'étude.
- **Groupe H** : patientes présentant une hyperglycémie modérée selon les mêmes critères. L'effectif de ce groupe est l'effectif réel.
- **Groupe T** : patientes réalisant la population témoin (sur le critère de normalité du test de O'Sullivan). L'effectif de ce groupe est un échantillon dont les caractéristiques sont présentées dans la partie suivante consacrée au détail des résultats.
- **Groupe FP** : patientes ayant présenté un résultat faussement positif au test de dépistage. Ce groupe n'a pas été utilisé dans les analyses comparatives.

-Deux autres groupes ont été individualisés au fur et à mesure de l'enquête et classés à part:

- **Groupe** appelé "C": constitué de patientes ayant effectivement été considérées comme atteintes de diabète gestationnel et prises en charge comme telles en diabétologie, (souvent directement adressées par leur gynécologue de ville), mais avec un diagnostic n'ayant pas été porté sur les mêmes critères et pas dans le cadre d'un dépistage systématique.

Exemples :

- ❖ épreuve d'HGPO à 75 grammes, réalisée en ville devant une glycosurie ou une prise pondérale excessive pour le terme,
  - ❖ glycémie veineuse post prandiale jugée trop élevée,
  - ❖ diabète gestationnel retenu sur la simple positivité du test de dépistage car HGPO diagnostique refusée ou non tolérée.
- **Groupe** appelé "I": il s'agit des patientes dont le test de dépistage s'est avéré positif et dont le devenir ultérieur est inconnu puisqu'elles n'ont pas fait réaliser l'HGPO diagnostique prescrite, souvent malgré nos demandes réitérées par courrier. Ces patientes n'ont donc pu être réparties entre le groupe **FP** et les groupes **D** ou **H**, elles n'ont donc pas bénéficié de prise en charge spécifique. Il s'avère que ces patientes correspondent souvent à celles dont le suivi est difficile et aléatoire.

#### 4/ Méthodes statistiques utilisées :

Les données statistiques descriptives ont été obtenues à partir du logiciel Statviews version 4.5 sur MacIntosh.

Les statistiques comparatives ont été établies par comparaison de moyenne au moyen d'un test t de Student non apparié pour les variables continues, et par un test de Chi-deux pour les variables qualitatives (en considérant comme significative une valeur de  $p \leq 0,05$ ).

## II-Déroulement du dépistage, de la prise en charge et du suivi spécifiques du diabète gestationnel depuis la grossesse à la période du post-partum immédiat :

### 1/ Dépistage et diagnostic :

Le principe du dépistage systématique a été retenu. Il est effectué chez toute femme enceinte se présentant au CHU pour un suivi de sa grossesse.

Il utilise le test de charge glucosée de O'Sullivan au cours duquel on mesure la glycémie veineuse 1 heure précisément après l'ingestion par la patiente de 50 g de glucose (examen à n'importe quel moment de la journée et quelle que soit l'heure de la dernière prise alimentaire).

#### Moment du dépistage : 1<sup>er</sup> test à 50 g :

- ◆ Au mieux entre 24 et 28 semaines d'aménorrhée (SA) en l'absence de facteur de risque connu de diabète gestationnel
- ◆ Au cas où la patiente présente un ou plusieurs des facteurs de risque suivants, le test doit être plus précoce, dès la première consultation prénatale si possible, et renouvelé entre 24 et 28 SA s'il s'avère normal, voire à 32 SA :
  - antécédent familial de diabète chez un parent au 1<sup>er</sup> degré,
  - antécédent personnel d'intolérance au glucose, et sur le plan obstétrical, de diabète gestationnel, macrosomie fœtale (poids de naissance > 4000 g à terme), mort fœtale inexpliquée, malformation, hydramnios, pré-éclampsie,
  - obésité (IMC  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>), âge  $\geq 35$  ans.

Le plus souvent, le test a lieu à l'occasion d'une consultation dans le service de Gynécologie.

#### Interprétation des résultats : 1<sup>er</sup> test à 50 g :

- ◆ Un médecin diabétologue se rend dans le service de Gynécologie deux fois par semaines pour prendre connaissance des résultats et indiquer la conduite à tenir. La valeur seuil a été fixée à 1,30 g/L (7,2 mmol/l) suivant les recommandations de *Carpenter et Coustan* [94]. Plusieurs cas de figure peuvent se présenter :
- ❖ Test strictement normal (valeur < 1,30 g/L) et aucun facteur de risque de diabète gestationnel identifié avant ou pendant la grossesse en cours :
  - ➔ les patientes sont alors considérées comme indemnes de tout diabète gestationnel.
- ❖ Résultat limite (compris entre 1,27 et 1,29 g/L) et/ou un facteur de risque tel que prise pondérale excessive, macrosomie clinique ou échographique, hydramnios, apparaissant en cours de grossesse (au moment du test) :
  - ➔ le renouvellement du test doit avoir lieu au plus tard à 32 SA (pratiqué par les infirmières lors d'une prochaine consultation en Gynécologie). Dans l'attente du contrôle, et en cas de prise pondérale excessive, une consultation avec la diététicienne du service est proposée à la patiente (courrier explicatif avec proposition de rendez-vous).
- ❖ Résultat positif et  $\geq 2$ g/L (11,1 mmol/l) :
  - ➔ le diagnostic de diabète gestationnel (DG) est établi et la patiente est alors informée par téléphone afin d'organiser au plus tôt sa prise en charge (initialement hospitalisation de jour en service de Diabétologie à l'Hôpital du Cluzeau).

❖ Résultat positif compris entre 1,30 et 1,99 g/L :

➔ c'est l'indication du test diagnostique que constitue l'**HGPO à 100 g**.

Les patientes, prévenues lors du prélèvement sanguin qu'un second examen pourra être nécessaire si le 1<sup>er</sup> test est positif, reçoivent une lettre explicative ainsi qu'une ordonnance pour faire réaliser dans les meilleurs délais l'HGPO diagnostique à 100 g. En cas d'urgence, elles sont contactées au téléphone par le médecin.

#### Diagnostic par l'HGPO à 100 g :

- ◆ Celle-ci doit être réalisée dans un délai maximum de 7 jours après le test de dépistage, afin d'optimiser la prise en charge thérapeutique. Les conditions requises sont le repos allongé, le jeûne depuis la veille et l'absence de restriction volontaire des apports glucidiques dans les 3 jours précédents. Les prélèvements pour la mesure de glycémie veineuse sont faits à jeun puis 1, 2 et 3 heures après l'ingestion de 100 g de glucose.
- ◆ Le test peut avoir lieu dans un laboratoire au choix de la patiente et les résultats sont adressés en Gynécologie à l'attention du diabétologue qui les interprète deux fois par semaine.

#### Interprétation des résultats : HGPO à 100 g :

- ◆ Les critères adoptés sont ceux de *Carpenter et Coustan* (cf. tableau 5 p.40) :

Le diagnostic de diabète gestationnel (DG) est posé sur la présence d'au moins 2 valeurs supérieures ou égales aux seuils suivants :

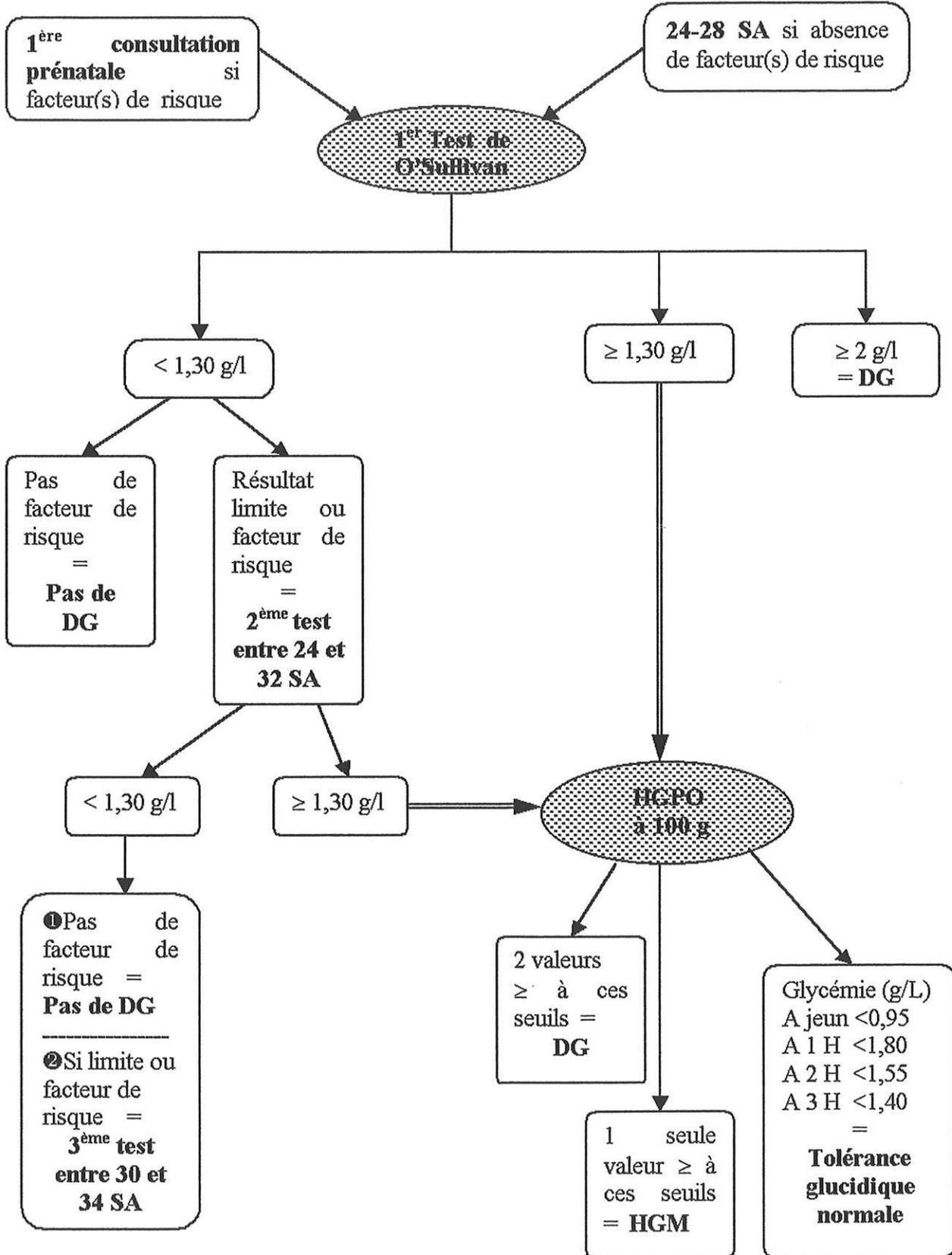
0,95 g/L à jeun,	soit 5,3 mmol/l
1,80 g/L à 1 heure,	10,1 mmol/l
1,55 g/L à 2 heures,	8,7 mmol/l
1,40 g/L à 3 heures	7,8 mmol/l

Si une seule valeur est augmentée, on retient le diagnostic d'hyperglycémie modérée (HGM).

Les deux catégories de patientes bénéficient alors du même type de prise en charge. Les résultats, lorsqu'ils sont pathologiques, leur sont communiqués par téléphone le jour même ou le lendemain afin d'organiser dans les meilleurs délais leur hospitalisation de jour en Diabétologie (délai moyen < à 1 semaine).

Le schéma récapitulatif de notre procédure est présenté page suivante.

**Schéma récapitulatif des étapes diagnostiques**  
**Procédure en 2 étapes**



## **2/ Modalités de la prise en charge diabétologique initiale :**

Le premier contact des patientes avec l'équipe de diabétologie s'effectue dans le cadre d'une hospitalisation de jour dont les objectifs sont les suivants :

① Information des patientes sur leur pathologie et ses implications en terme de suivi et de prise en charge pendant la grossesse. Ceci a lieu au cours de l'entretien médical individuel qui a pour but :

- de rassurer les patientes, souvent inquiètes par méconnaissance de cette affection et répondre aux nombreuses interrogations (fréquente culpabilisation par rapport au bébé).
- de préciser les risques particuliers de cette grossesse en cas de négligence (complications materno-fœtales), tout en insistant sur les moyens simples de prévention de ces risques : importance des autocontrôles glycémiques et du respect d'un équilibre hygiéno-diététique pouvant nécessiter un réajustement d'éventuelles erreurs diététiques. La pratique d'une activité physique régulière et adaptée est de même encouragée (marche, natation...).
- de détailler les principes des autocontrôles glycémiques capillaires :
  - six contrôles par jour (le matin à jeun, avant le déjeuner et le dîner, ainsi que trois glycémies post-prandiales 2 heures après les trois principaux repas) dont les résultats doivent être notés dans le carnet de surveillance.
  - les valeurs limites sont fixées à 0,95 g/L à jeun et avant les repas et à 1,20 g/L en post-prandial.
  - la communication téléphonique hebdomadaire des résultats au diabétologue est convenue, ou plus fréquente en cas de problème.
- d'aborder les différentes possibilités thérapeutiques et leur place respective en informant du recours éventuel et sans retard à l'insulinothérapie si nécessaire.
- par ailleurs, le médecin reprend l'interrogatoire concernant les antécédents personnels médicaux, obstétricaux, les antécédents familiaux de diabète notamment, et tout facteur de risque pour le diabète gestationnel. Une attention particulière est portée à la prise pondérale qui doit être limitée en cas d'obésité antérieure et/ou d'excès pondéral au moment de la visite.

Le contexte socio-professionnel, familial, culturel est également pris en compte afin de repérer les femmes susceptibles de rencontrer des difficultés d'autonomie à domicile ou de suivi des recommandations diététiques. Pour ces patientes, l'aide d'une infirmière à domicile pourra s'avérer nécessaire (réalisation des glycémies capillaires, communication des résultats...).

Enfin, l'avenir à plus long terme de la patiente et de son futur enfant doit déjà être envisagé à l'occasion de cet entretien qui s'attachera à sensibiliser la femme aux risques métaboliques majorés en post-partum et au long cours tels qu'intolérance au glucose voire diabète de type 2, obésité, diabète gestationnel ultérieur.

② Apprentissage de l'autosurveillance glycémique capillaire par une infirmière spécialisée et détachée à cette fonction.

- le prêt d'un lecteur de glycémie capillaire est assuré pendant la grossesse.
- en fin de séance, l'acquisition des gestes techniques est vérifiée puisque la patiente déjeune dans le service et réalise alors ses contrôles en présence de l'infirmière.
- sauf en cas de résultat préoccupant, la patiente regagne son domicile le jour même.

③ Conseil diététique et nutritionnel auprès de la diététicienne :

- enquête alimentaire pour évaluation qualitative et quantitative de la ration calorique initiale ainsi que de la répartition.
- puis analyse avec la patiente, des principales erreurs commises et proposition par la diététicienne d'une adaptation personnalisée de la ration et de la répartition tenant compte du poids initial, du poids actuel, des facteurs culturels et plus globalement du mode de vie (possibilité de collation selon les contraintes, professionnelles ou autres), enfin des préférences alimentaires de chacune.

La prescription de la ration calorique quotidienne et sa répartition est laissée à l'appréciation de la diététicienne, mais s'effectue par convention, sur les bases des recommandations déjà citées.

De façon schématique et non individuelle, les rations énergétiques quotidiennes moyennes varient entre 1800 et 2200 kCal, incluant 180 à 220 g d'hydrates de carbone et sont réparties en 3 repas +/- 2 ou 3 collations. Sur le plan qualitatif, les glucides de faible index glycémique sont privilégiés et les apports lipidiques limités.

### **3/ Suivi diabétologique de la grossesse jusqu'en post-partum immédiat :**

#### **a) Suivi dans le service de Diabétologie :**

Comme nous l'avons vu, le suivi médical diabétologique est fixé sur une base hebdomadaire et s'effectue par communication téléphonique à l'initiative de la patiente.

Elle indique ainsi tous ses résultats glycémiques capillaires sur la semaine écoulée, en précisant autant que possible ses apports alimentaires, notamment ceux éventuellement en rapport avec un résultat anormal.

Le médecin note l'ensemble des données sur une fiche prévue à cet effet et peut évaluer rapidement:

- ◆ l'adhésion ou non de la patiente à ce mode de surveillance (oublis trop fréquents des contrôles, résultats semblant "faussement" parfaits). Si besoin, la nécessité de s'y conformer est rappelée, ainsi que ses enjeux.
- ◆ la persistance possible d'erreurs alimentaires manifestement responsables des anomalies glycémiques constatées, ou bien l'élévation des chiffres glycémiques malgré le respect des recommandations diététiques initiales. Dans les deux cas, la ration et la répartition quotidienne sont réajustées, et les effets vérifiés la semaine suivante.  
L'influence défavorable de certains facteurs iatrogènes récemment prescrits et ayant un rôle hyperglycémiant connu (comme les traitements corticoïdes, bétamimétiques ou encore protecteurs gastriques en sachets), est systématiquement recherchée.
- ◆ l'équilibre glycémique moyen pour chaque période de la journée, et décider ainsi du recours à l'insulinothérapie. La patiente est alors convoquée sans délai pour une courte hospitalisation.

#### **En pratique, les différents cas de figure rencontrés sont les suivants :**

- ① Glycémies capillaires moyennes parfaitement contrôlées sous régime :

- Cette situation est définie par des **chiffres constamment inférieurs à 0,95 g/L** à jeun et avant les repas **et à 1,20 g/L** deux heures après chaque repas.

- Dans ce cas, si aucune complication obstétricale n'est signalée au diabétologue, le suivi est poursuivi de la même manière, et la fin de la grossesse se déroule sous "régime seul". Selon le profil de patiente et sa demande, la réduction du nombre des contrôles quotidiens peut être autorisée.

### ② Glycémies capillaires moyennes non contrôlées par les mesures diététiques :

- Cette situation correspond à des **résultats glycémiques capillaires dépassant de façon régulière, répétée et parfois importante, les valeurs de 0,95 g/L** à jeun et/ou en pré-prandial, **et/ou de 1,20 g/L** en post-prandial.

- La patiente est réhospitalisée dans le service de diabétologie au mieux le jour même et pour une courte période, afin d'instaurer l'insulinothérapie adaptée au profil glycémique, d'enseigner les auto-injections d'insuline et si possible, le principe de l'adaptation des doses.

- Schémas d'insulinothérapie et posologies :

- Dans le cas le plus fréquent, les difficultés concernent les hyperglycémies post-prandiales. La prescription habituelle comporte donc une, deux ou trois injections d'insuline d'action rapide (insuline humaine exclusivement) avant le(s) repas, à une posologie de départ variant entre 4 et 10 unités par injection.
- Si une hyperglycémie au réveil est associée, une injection d'insuline d'action intermédiaire est rajoutée au coucher. Enfin, une seconde injection peut également être nécessaire le matin lorsque les glycémies pré-prandiales sont trop élevées. Toutes les injections peuvent être réalisées au moyen d'un stylo injecteur.
- Le recours aux insulines d'action plus prolongée, moins maniables, n'est pas utile ici.
- L'ajustement des doses doit permettre rapidement le strict respect des objectifs glycémiques. Il se fait de 2 en 2 voire 4 en 4 unités. La patiente est informée de ces principes.

- Après une durée moyenne de 48 heures d'hospitalisation, la patiente regagne son domicile, avec pour consigne de communiquer ses résultats 48 heures plus tard, puis une ou deux fois par semaine, selon l'évolution des glycémies.

- Si la patiente ne parvient pas à réaliser seule les injections ou les adaptations posologiques, l'intervention d'une infirmière à domicile est sollicitée.

### ③ Equilibre glycémique moyen insuffisant sous régime :

- Cette situation regroupe des **états d'hyperglycémie inconstante et plus modérée**, correspondant à des **résultats de glycémie capillaire tantôt normaux, tantôt oscillant entre 0,95 et 1,05 g/L** à jeun **et/ou 1,20 et 1,30 g/L** en post-prandial.

- Elle n'implique pas le recours immédiat à l'insulinothérapie (sauf en présence de complications materno-fœtales déjà identifiées), mais doit le faire envisager dans un délai maximum de 15 jours (selon le terme de la grossesse) et en cas de non amélioration. Dans cet intervalle, la patiente est encouragée à respecter scrupuleusement les recommandations diététiques, en évitant toutefois toute restriction excessive (ration

minimale de 1600 kCal / jour chez une patiente obèse). Le suivi téléphonique est augmenté à deux appels / semaine afin de ne pas retarder la décision thérapeutique.

## **b) Suivi diabétologique dans le service de Gynécologie-Obstétrique :**

### **b-1 En cas d'hospitalisation en secteur des "grossesses pathologiques" :**

- Le diabétologue s'y rend régulièrement (1 à 2 fois/ semaine) et également sur demande, pour évaluer l'équilibre glycémique des patientes suivies pour diabète gestationnel ou hyperglycémie modérée, et hospitalisées à l'initiative de l'obstétricien pour complication (HTA gravidique, pré-éclampsie, menace d'accouchement prématuré, macrosomie fœtale ou retard de croissance intra-utérin, hydramnios ...)

- La vigilance concernant les glycémies capillaires doit être renforcée lors de l'usage de thérapeutiques susceptibles d'induire des hyperglycémies brutales. C'est le cas des tocolytiques bêta-mimétiques, souvent prescrits par voie parentérale, et des corticoïdes utilisés en cure de 48 heures pour induire la maturation pulmonaire fœtale. Une insulinothérapie transitoire peut s'avérer nécessaire, y compris chez des femmes ayant jusqu'alors un équilibre glycémique satisfaisant sous diététique simple. De façon plus exceptionnelle, lorsque l'équilibre est difficile à obtenir malgré de fortes doses d'insuline, l'administration continue par pompe sous-cutanée réalise une solution intéressante.

### **b-2 Hospitalisation de fin de grossesse- Protocole pour l'accouchement :**

- Les patientes n'ayant pas accouché au terme de 38 semaines révolues sont souvent hospitalisées en fin de grossesse, d'autant que l'on suspecte une macrosomie fœtale ou encore en cas de diabète gestationnel insuliné.

- Une surveillance materno-fœtale est mise en place, afin d'obtenir tout renseignement utile aux décisions thérapeutiques et concernant le mode d'accouchement. Cette surveillance comporte des paramètres cliniques (HTA, signes pré-éclamptiques, rythme cardiaque fœtal), échographiques et doppler (échographie fœtale pour appréciation de la croissance et de la vitalité, échographie cardiaque fœtale à la recherche d'une hypertrophie septale), cardiotocographiques pour évaluation du bien-être fœtal.

Les instructions pour la prise en charge diabétologique en période de travail et à l'accouchement sont les suivantes :

#### **① Diabète gestationnel traité par régime seul :**

- ⇒ Prévoir une perfusion habituelle à base de sérum glucosé à 5 %.
- ⇒ Aucune surveillance spécifique n'est nécessaire.

#### **② Diabète gestationnel insuliné :**

##### **◆ Dans tous les cas :**

- Prévoir en plus de la perfusion habituelle de sérum glucosé à 5 %, une perfusion de sérum glucosé à 10 % placée en dérivation.
- Surveillance horaire des glycémies capillaires avec un objectif fixé entre 0,80 et 1,50 g/L.

- ♦ **En cas de début de travail spontané** (injection d'insuline habituelle déjà faite) :
  - Si la glycémie capillaire dépasse 1,50 g/L, débiter une insulinothérapie intraveineuse à la seringue électrique à débit initial de 1 unité / heure à adapter aux prochains contrôles (0,5 unités /heure entre 1,20 et 1,50 g/L et arrêt si résultat < à 1,20).
  - Si la glycémie capillaire s'abaisse en dessous de 0,80 g/L, brancher doucement la perfusion de glucosée à 10 % préparée en dérivation.

- ♦ **En cas d'accouchement programmé** (patiente à jeun) :
  - Ne pas faire l'injection habituelle d'insuline.
  - Conserver le même protocole que pour une mise en travail spontané sauf si la posologie quotidienne d'insuline dépasse 35 unités.
  - Dans ce cas, l'insulinothérapie intraveineuse à la seringue électrique est débutée systématiquement et quel que soit le niveau glycémique capillaire avec un débit initial de 1 unité / heure, à adapter par la suite aux contrôles dextros horaires.

### **b-3 Période du post-partum immédiat et séjour en maternité :**

#### **b31 Prise en charge maternelle :**

① Diététique : le "régime" prescrit pendant la grossesse est maintenu pendant les 24 heures suivant l'accouchement puis suspendu. Néanmoins, le maintien du meilleur équilibre alimentaire souvent acquis à l'occasion de cette période et suite à la mise en évidence des anomalies du métabolisme glucidique est vivement encouragé.

② Allaitement : l'allaitement maternel est préférable dans la mesure où il contribue au retour à la normale de la tolérance au glucose à distance de l'accouchement.

③ Traitements et surveillance glycémique : si la patiente reçoit une insulinothérapie, celle-ci est stoppée dès la délivrance.

Les contrôles de glycémies capillaires sont poursuivis au rythme de 6 par jour pendant 48 heures puis réduits à 1 contrôle pré et post prandial chaque jour jusqu'au retour à domicile.

Les objectifs glycémiques pendant cette période sont élargis avec des seuils à 1,25 g/L à jeun et 1,60 g/L en post-prandial.

La normalisation des chiffres glycémiques est observée dans la grande majorité des cas.

La persistance d'hyperglycémies en post-partum doit faire envisager plutôt qu'un diabète gestationnel, l'existence d'un diabète pré-gravidique méconnu ou d'un diabète de type 1 révélé par la grossesse. Ce contexte nécessite une reprise en charge adaptée en service de diabétologie.

La visite du diabétologue au cours du séjour en maternité doit constituer un moment privilégié de dialogue et d'information sur les conséquences futures induites pour la mère et son enfant par la pathologie diabétique révélée pendant cette grossesse. Le médecin doit s'assurer que la patiente est sensibilisée à cette notion de risque métabolique s'inscrivant dans la durée et donc à la nécessité d'un suivi médical devant se renforcer au fil des ans.

### Les principales notions abordées pendant l'entretien sont les suivantes :

- le retour quasi immédiat à l'euglycémie maternelle en post-partum est la règle dans le diabète gestationnel.

- néanmoins, cette pathologie est le témoin d'une prédisposition pour la patiente, à développer des troubles du métabolisme glucidique ultérieurs et définitifs (diabète de type 2), dans un délai variable. Ceci implique un suivi médical régulier, avec un premier contrôle de glycémie veineuse à jeun et post-prandial fixé dans un délai moyen de 4 mois (3 à 6 mois). Une visite auprès du diabétologue au choix de la patiente est également recommandée dans ce même délai, afin de refaire le point avec les résultats et d'envisager le rythme de surveillance clinique et biologique ultérieur (1 fois par an en l'absence d'anomalie).

- le risque de voir se développer cette pathologie est majoré par les problèmes de surcharge pondérale. Le contrôle du poids est un élément fondamental pour la prévention de la survenue d'un diabète. Le respect de règles hygiéno-diététiques simples et adaptées doit permettre la normalisation, puis la stabilisation pondérale. Pour cet objectif, la pratique d'une activité physique régulière potentialise les résultats des efforts portant sur l'équilibre alimentaire.

Un suivi nutritionnel auprès d'une diététicienne est souhaitable, en particulier pour les femmes à risque métabolique (obésité antérieure, prise pondérale excessive pendant la grossesse).

Les efforts devront porter sur la limitation des apports lipidiques, dont le rôle délétère a déjà été évoqué comme facteur favorisant notamment la récurrence du diabète gestationnel.

- les patientes doivent faire l'objet d'une surveillance cardiovasculaire attentive et régulière, en raison de la surmortalité prouvée dans cette population.

- l'enfant est également exposé à l'obésité et aux troubles de la tolérance glucidique au cours de sa vie future. Leur prévention repose avant tout sur la vigilance dès l'enfance, par rapport aux apports et aux habitudes alimentaires qui lui seront transmises.

Ces enfants devront bénéficier d'un suivi clinique attentif et d'une éducation nutritionnelle, à laquelle l'entourage familial doit être sensibilisé.

- enfin, la notion de diabète gestationnel antérieur ne manquera pas d'être signalée dès le début de toute nouvelle grossesse, compte-tenu du risque de récurrence qui nécessitera alors son dépistage précoce.

Les grossesses ultérieures devront au mieux être planifiées, puisque le risque de récurrence, comme nous l'avons vu, est augmenté d'une part par la multiplication des grossesses, et d'autre part par leur rapprochement.

#### ❗ Contraception :

La planification de chaque grossesse implique l'utilisation d'une méthode contraceptive efficace. Cette contraception est prescrite selon le choix de l'obstétricien, à la sortie de la maternité.

Si une contraception orale est indiquée, l'association œstro-progestative faiblement dosée est autorisée (sous réserve d'une normalisation des glycémies et d'un contrôle sous traitement), alors que les progestatifs seuls sont déconseillés, plusieurs études ayant démontré l'augmentation du risque diabétique sous ces traitements (*Kjos 1998 [83]*).

### **b32 Prise en charge du nouveau-né :**

Selon son orientation immédiate, le nouveau-né est pris en charge par les pédiatres de la maternité ou du centre des prématurés.

Par rapport à l'enfant de mère non diabétique, les points particuliers de surveillance chez ces nouveaux-nés concernent la prévention ou le traitement de toutes les complications spécifiques énumérées dans le chapitre qui leur est consacré.

Nous ne reviendrons pas en détail sur les modalités de prise en charge de ces événements mais rappellerons simplement les grandes lignes des pratiques courantes au CHU de Limoges.

① Le transfert au centre des prématurés reste systématique en cas de prématurité (naissance avant 37 SA révolues), de retard de croissance intra-utérin important ou de diabète gestationnel maternel traité par insuline afin d'assurer une surveillance optimale des glycémies capillaires. Le recours au gavage gastrique continu est habituel dans les premiers jours de vie.

Le contrôle de la calcémie est réalisé au 2<sup>ème</sup> jour de vie.

② La survenue d'autres complications telle que la détresse respiratoire (plus fréquente lors des accouchements par césarienne), peut nécessiter le transfert en réanimation néonatale.

③ La prévention et la surveillance des autres complications notamment métaboliques, ne justifie pas par elle-même le transfert en secteur de soins spécialisés et les nouveaux-nés sont suivis en maternité :

◆ Hypoglycémies :

- les glycémies capillaires sont surveillées pendant 48 heures à raison d'un contrôle toutes les 6 heures (avant les tétées). Pour un nouveau-né à terme, elles doivent rester supérieures à 0,40 g/L.
- leur prévention repose sur les principes déjà cités (alimentation précoce par mise au sein ou au biberon)
- en cas d'hypoglycémie modérée et asymptomatique, elle est corrigée par une supplémentation en lait (éventuellement enrichi en triglycérides à chaînes moyennes), associée ou non à l'administration d'une solution sucrée de malto-dextrine.
- si les hypoglycémies sont sévères, répétées et persistantes, le nouveau-né est alors transféré en unité de soins intensifs.

- ◆ Les dosages de calcémie, bilirubinémie et la numération globulaire sont effectués selon les signes d'appel clinique auxquels il faut être particulièrement attentif en cas de macrosomie.

### III-Résultats :

#### 1/ Caractéristiques générales - Epidémiologie :

Pendant la période considérée allant de début juin 1999 à fin mai 2000, 2051 accouchements ont été enregistrés au CHU de Limoges (exclues 8 interruptions thérapeutiques de grossesse et 3 morts fœtales in utero non déclarées).

Parmi ces 2051 accouchements, 2028 correspondaient à des grossesses uniques et 23 à des grossesses gémellaires (pas d'autres grossesses multiples). Les grossesses gémellaires ont été exclues de l'étude.

- Le nombre de patientes du groupe **D** était de 80, soit une **prévalence de 3,9 % pour le diabète gestationnel**.
- Le nombre de patientes du groupe **H** était de 35, soit une **prévalence de 1,7 % pour l'hyperglycémie modérée**.
- Le nombre de patientes du groupe **FP** était de 38 (échantillon correspondant aux patientes pour lesquelles l'ensemble des questionnaires était complet). Ce groupe n'a pas été utilisé en analyse comparative. En revanche, le nombre réel de résultats faux positifs au test de dépistage a été déterminé (c'est-à-dire dont la valeur de glycémie après charge glucosée à 50 g est  $\geq$  à 1,30 g/L mais sans confirmation diagnostique à l'HGPO à 100 g), permettant de calculer le **taux de faux positifs qui était de 20,2 %**.
- Dans le groupe **T** dont l'effectif était de 356 femmes (ayant comme caractéristique commune la négativité du 1<sup>er</sup> test de dépistage, et pour lesquelles les données recueillies se sont avérées exploitables), les renseignements concernant l'accouchement et le nouveau-né étaient disponibles pour toutes les patientes. Ils ont été utilisés pour l'analyse comparative avec les deux autres groupes **D** et **H** principalement étudiés.  
Parmi les 356 témoins, les informations complètes concernant à la fois les antécédents de la patiente, les résultats des tests, le déroulement de la grossesse (1<sup>er</sup> questionnaire) et l'accouchement et le nouveau-né (2<sup>ème</sup> questionnaire) ont été obtenues chez 77 femmes.

**Tableau 7 : Valeurs moyennes de différents paramètres numériques maternels correspondant aux caractéristiques générales de population dans les 3 groupes T, H et D :**

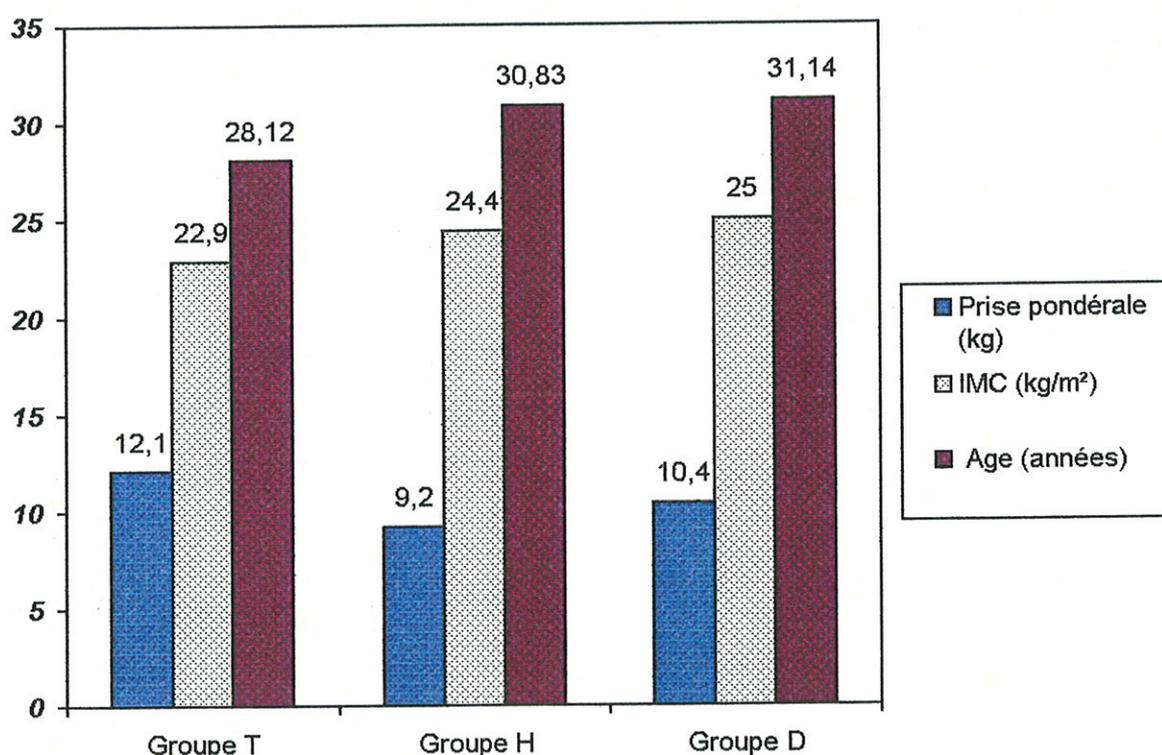
	Moyennes et écarts-types			Valeurs extrêmes		
	T	H	D	T	H	D
AGE (années)	28,12 +/- 5,73	30,83 +/- 5,47	31,14 +/- 4,81	17-43	19-41	17-40
GESTITE	2,44 +/- 1,97	2,31 +/- 1,45	2,33 +/- 1,34	1-6	1-6	1-7
PARITE	0,97 +/- 1,58	0,68 +/- 1,05	0,96 +/- 1,14	0-5	0-4	0-5
POIDS (kg)	60,4 +/- 14,1	62,8 +/- 12,3	65,4 +/- 16,5	42-107	40-98	40-114
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	22,9 +/- 5,5	24,4 +/- 5,2	25,0 +/- 6,0	16,8-44,8	17,3-40,3	17,0-43,4
Prise Pondérale	12,1 +/- 6,0	9,2 +/- 6,6	10,4 +/- 6,4	-1 à + 23	-6 à + 21	-10 à + 25

N.B : Les valeurs sont présentées en moyenne et écart-type puis en valeurs extrêmes (Minimum - Maximum).

Dans ce tableau, la prise pondérale indiquée correspond à la prise pondérale totale en fin de grossesse (en kg), la gestité au nombre de grossesses débutées (y compris celle en cours), et la parité au nombre d'accouchement(s) (sans compter celui attendu pour la grossesse étudiée).

Le graphique ci-dessous représente les tendances remarquables du tableau 7, commentées en suivant :

**Graphique 1 : Valeurs moyennes pour l'âge, l'IMC et la prise pondérale dans les groupes T, H et D**



Commentaires :

- En première analyse, on note que l'âge maternel moyen va croissant du groupe T au groupe D, avec une différence sensible de 3 ans pour l'âge moyen entre ces deux groupes (28,12 versus 31,14).
- Le même type de progression du poids moyen et de l'IMC moyen entre les 3 groupes T, H et D est observé, avec une différence de 5 kg pour le poids et de 2 kg/m<sup>2</sup> pour l'IMC entre les 2 groupes "extrêmes" T et D.
- Le troisième point est la constatation d'une moindre prise pondérale en fin de grossesse pour les groupes H (+9,2 kg) et D (+10,4 kg) que pour le groupe T (+12,1 kg).

- Ces premiers éléments semblent indiquer :

- d'une part que ces 2 groupes **H** et **D** qui ont été pris en charge au minimum par des mesures diététiques, ont bien été identifiés comme ayant une tendance à la surcharge pondérale par rapport aux témoins, facteur qui participe comme nous l'avons indiqué, à l'augmentation du risque de diabète gestationnel.
- d'autre part que l'objectif de limitation de la prise pondérale a bien été respecté et obtenu suite à la prise en charge de ces patientes.

## **2/ Etude des caractéristiques maternelles spécifiques et du déroulement de la grossesse :**

**a) Fréquence des facteurs de risque maternels pour le diabète gestationnel selon les groupes :**

### **a-1 Origine ethnique :**

Le facteur racial (appartenance à un groupe ethnique à risque ou non) a été analysé séparément. Les résultats ont été notés chez les femmes du groupes D + H, avec la répartition suivante (Tableau 8) :

**Tableau 8 : Etude de la répartition par pays ou région d'origine ou catégorie ethnique, des femmes présentant un trouble de la tolérance glucidique**

PAYS D'ORIGINE	Population des groupes D + H	
	NOMBRE	FREQUENCE EN %
France et autre pays européens non hispaniques	73	76
Péninsule ibérique	2	2,1
Afrique (race noire)	1	1,0
Maghreb } origine Turquie } arabe	10 + 4 = 14	10,4 + 4,2 = 14,6
Archipel des Comores	4	4,2
Asie et Océan Pacifique	2	2,1

- On peut noter que les groupes ethniques classiquement à haut risque de diabète gestationnel (origine asiatique, indienne) restent en grande minorité dans notre population,

n'excédant pas 3 % dans les groupes D et H. Il en est de même pour les femmes dites "à risque intermédiaire" (de race noire et d'origine hispanique).

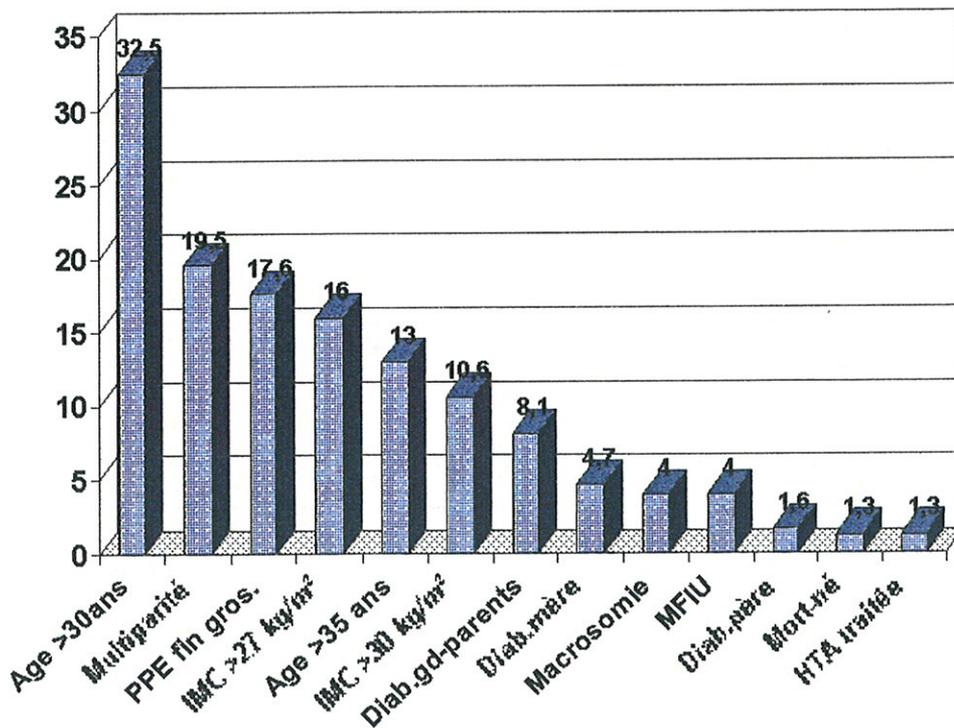
- On observe en revanche une plus forte représentation des populations d'origine arabe (pour lesquelles l'étude de *Dornhorst* [117] a mis en évidence un risque relatif de 6), atteignant 17,1 % dans le groupe D seul.

**a-2 Autres facteurs de risque :**

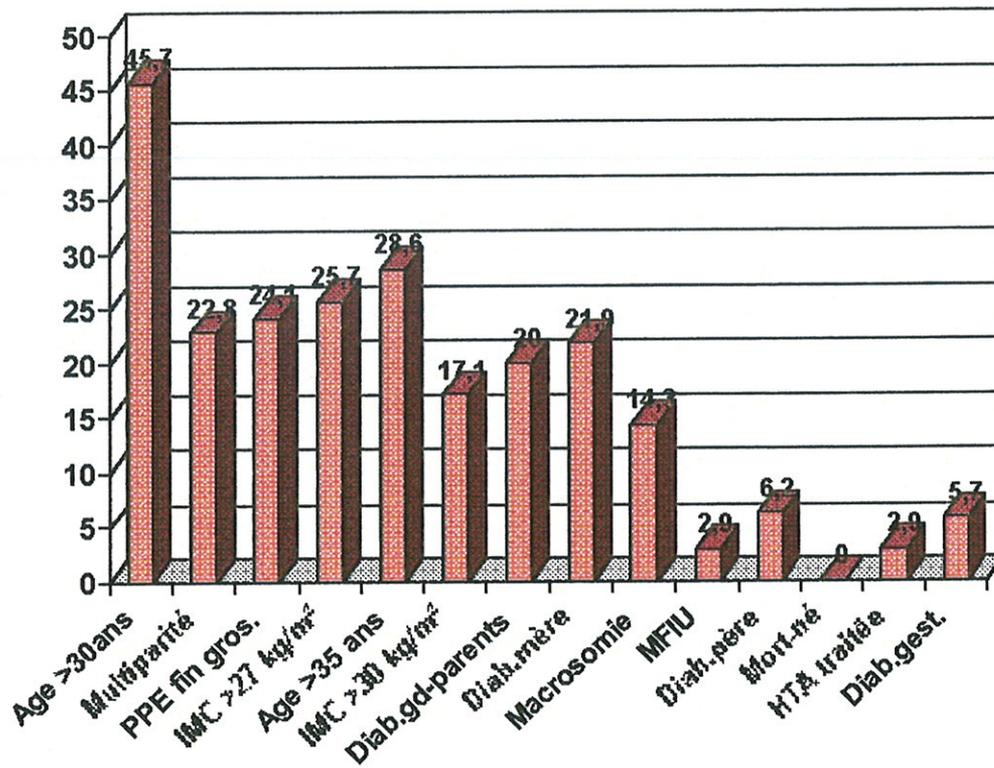
Ils sont présentés pour le groupe T, par ordre de fréquence décroissante (exprimé en %) sur le graphique 2 puis comparés 1 à 1 avec les deux autres groupes H et D sur les deux graphiques suivants (comparaison de la fréquence absolue pour chaque facteur donné puis comparaison de l'importance relative de chaque facteur par rapport aux autres dans un groupe donné).

Les facteurs de risque qui n'apparaissent pas en fin de premier graphique mais sur les autres avaient une fréquence nulle dans le groupe T.

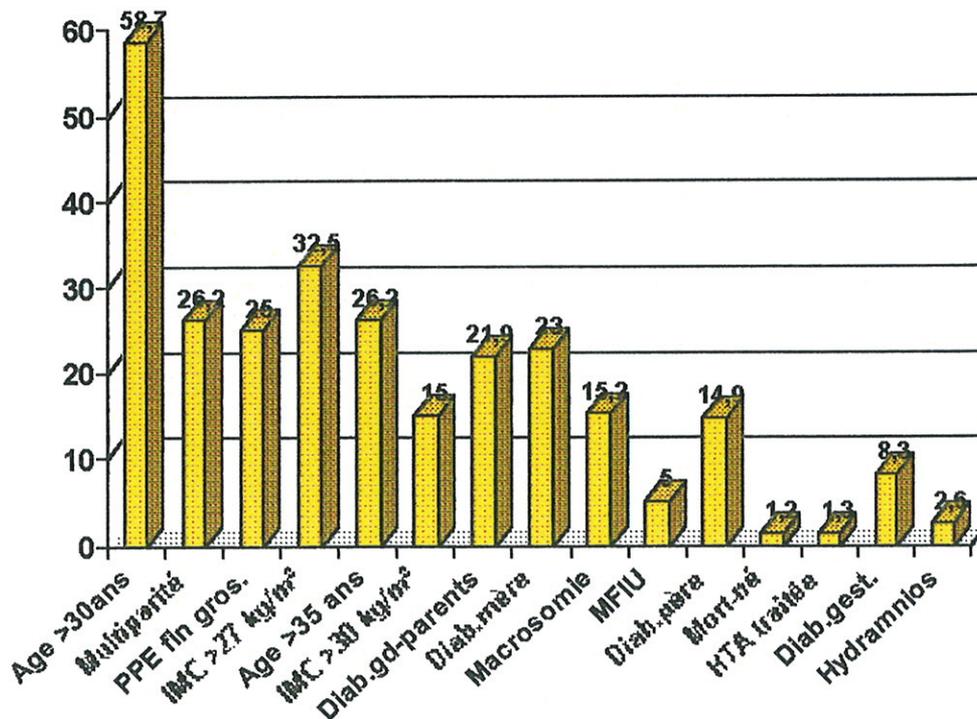
**Graphique 2 : Fréquence des facteurs de risque dans le groupe T**



Graphique 3 : Fréquence des facteurs de risque dans le groupe H



Graphique 4 : Fréquence des facteurs de risque dans le groupe D



NB : Indications pour les légendes :

- **Multiparité** : correspond à un nombre d'accouchement par femme > à 1.
- **PPE fin gros.** : Prise pondérale excessive en fin de grossesse (en kg) (selon les critères de *l'Institut de Médecine américain* [149] détaillés dans la Partie 2-Chap II-Paragraphe 2/ a11).
- **IMC > 27 kg /m<sup>2</sup>** : il faut lire  $IMC \geq 27 \text{ kg /m}^2$ .
- **Age > 35 ans** : il faut lire  $\text{âge} \geq 35 \text{ ans}$ .
- **Diab.gd-parents, diab.mère, diab.père** : Antécédents familiaux de diabète chez les grands-parents, la mère, le père.
- **MFIU** : antécédent obstétrical de mort fœtale in utero.
- **Diab.gest.** : antécédent obstétrical de diabète gestationnel.
- **Macrosomie, Mort-né, Hydramnios** : antécédent obstétrical de macrosomie, d'enfant mort-né, d'hydramnios.
- **HTA traitée** : patiente présentant une hypertension artérielle connue et traitée avant le début de cette grossesse.

Commentaires :

**Classement par tranches d'âge :**

- Le facteur "âge > 30 ans " est le plus représenté en fréquence dans les 3 groupes. En effet, environ 1/3 de la population témoin (T) a plus de 30 ans, et cette proportion augmente à près de la moitié chez les femmes ayant une hyperglycémie modérée (H) et plus de la moitié chez celles ayant un diabète gestationnel (D).
- La différence s'accroît pour la tranche d'âge "35 ans et plus" entre le groupe T d'une part et les groupes H et D d'autre part, puisque seulement 13 % des femmes témoins appartiennent à cette catégorie, contre 28,6 % du groupe H et 26 % du groupe D.

**La multiparité, la prise pondérale excessive en fin de grossesse et l'IMC  $\geq 27 \text{ kg/m}^2$**  sont les 3 autres facteurs de risque les plus fréquents dans les 3 groupes, avec toujours une représentation plus importante dans les groupes H et D que dans le groupe T.

- La différence est nettement plus marquée pour l'IMC  $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ , ce facteur concernant 13 % des femmes du groupe T, 25,7 % du groupe H et 32,5 % du groupe D (soit 2,5 fois plus de femmes dans le groupe T).
- La proportion de femmes obèses avec **IMC >30 kg/m<sup>2</sup>** reste plus faible et moins inégale entre les 3 groupes (de 10,6 % dans le groupe T à tout de même 17,1 % dans le groupe H, soit 1,7 fois plus).

**Antécédents familiaux de diabète :**

- Les antécédents familiaux de diabète (chez le père et /ou chez la mère et /ou chez les grands-parents) en fréquence cumulée ne sont pas représentés dans les histogrammes. Ils représentent 8 % des cas dans le groupe T (soit à peine 1 /10) , 44 % dans le groupe H (soit près d'un cas sur deux) et 57 % dans le groupe D (soit plus de la moitié des cas).

- Ils sont 3 fois plus fréquents dans les groupes H et D que dans le groupe T (8,1 %) pour ce qui concerne les antécédents chez les grands-parents, environ 4,5 fois plus pour les antécédents maternels et jusqu'à 9 fois plus fréquents pour les antécédents paternels.
- Toutefois, la fréquence relative dans chaque groupe, des antécédents de diabète paternel reste moindre par rapport à celle des antécédents maternels et chez les grands parents (surtout dans le groupe T).

#### **Antécédents obstétricaux :**

- Aucun antécédent de pré-éclampsie n'a été noté dans les 3 groupes.
- De même, aucun antécédent de diabète gestationnel<sup>n</sup> apparaît dans le groupe T, alors que la fréquence de cet élément est de 5,7 % dans le groupe H et de 8,3 % dans le groupe D.
- Enfin, une différence notable concerne l'antécédent de macrosomie fœtale qui est présent chez 4 % des femmes du groupe T, et environ 3,5 fois plus fréquent aussi bien dans le groupe H que D.

#### **a-3 Groupe "à faible risque" :**

En reprenant la définition donnée par *I'ADA* en 1997, nous avons individualisé les patientes pouvant être incluses dans cette catégorie de population considérée comme à faible risque de diabète gestationnel et dont certains considèrent qu'elles pourraient être exclues du dépistage systématique :

- Parmi le groupe D, seules 2 femmes répondaient aux 4 critères d'exclusion à savoir : âge < à 25 ans, et IMC < à 25 kg/m<sup>2</sup> et absence d'antécédent familial de diabète et appartenance à un groupe racial à faible risque (c'est-à-dire caucasien non hispanique). En élargissant les critères à un âge ≤ à 25 ans, 2 patientes supplémentaires seraient concernées, soit 4 femmes sur 80 au total.
- Dans le groupe H, aucune femme n'appartenait au groupe à faible risque défini par les 4 critères, et 2 femmes seulement auraient été incluses en ne considérant que 3 des 4 facteurs de risque.

Cela signifie que 5 % au plus des patientes (4/80) auraient été écartées à tort du dépistage du diabète gestationnel si nous avons appliqué la stratégie de dépistage sélectif recommandée par *I'ADA*.

**b) Données concernant la pratique du dépistage-diagnostique :**

**Tableau 9 : Valeurs moyennes des résultats obtenus aux différents tests au cours de la grossesse chez les 3 groupes de femmes (T, H, et D)**

	Moyennes et écarts-types			Valeurs extrêmes		
	T	H	D	T	H	D
Terme 1 <sup>er</sup> test 50g(SA)	27,1 +/- 4,33	26,8 +/- 3,05	26,7 +/- 3,81	11-38	20-33	14-34
Valeur 1 <sup>er</sup> test 50g (g/l)	1,05 +/-0,162	1,42 +/-0,198	1,60 +/- 0,356	0,65-1,29	1,02-1,80	0,75-2,53
Prise poids 1 <sup>er</sup> test (kg)	8,22 +/- 4,42	7,93 +/- 5,38	7,40 +/- 5,56	-5 à +19	-9 à +16	-13 à +19
Terme 2 <sup>ème</sup> test (SA)	31,5 +/- 2,10	30,2 +/- 0,50	31,0 +/- 1,67	26-34	30-31	28-34
Valeur 2 <sup>ème</sup> test (g/l)	1,14 +/-0,219	1,31 +/-0,155	1,60 +/- 0,312	0,77-1,45	1,09-1,45	1,20-2,18
Terme HGPO (SA)	31,7 +/- 2,91	29,8 +/- 3,25	30,5 +/- 4,01	26-35	24-36	17-40
Valeur HGPO HO (g/l)	0,79 +/-0,071	0,84 +/-0,071	0,88 +/- 0,126	0,67-0,85	0,71-0,98	0,65-1,25
Valeur HGPO H1 (g/l)	1,36 +/-0,315	1,67 +/-0,231	1,92 +/- 0,239	0,85-1,78	1,11-2,20	1,20-2,57
Valeur HGPO H2 (g/l)	1,19 +/-0,268	1,50 +/-0,198	1,73 +/- 0,209	0,78-1,54	0,92-1,87	0,96-2,29
Valeur HGPO H3 (g/l)	0,99 +/-0,229	1,22 +/-0,275	1,41 +/- 0,288	0,65-1,35	0,45-1,55	0,56-2,07

Commentaires :

① Délai des tests :

- On observe tout d'abord que les valeurs moyennes du terme auquel chaque test est réalisé sont peu différentes entre les 3 groupes et se situent dans les limites fixées par notre protocole de départ :

- Pour le 1<sup>er</sup> test : de 26,7 SA dans le groupe T à 27,1 dans le groupe D (fixé entre 24 et 28 SA)

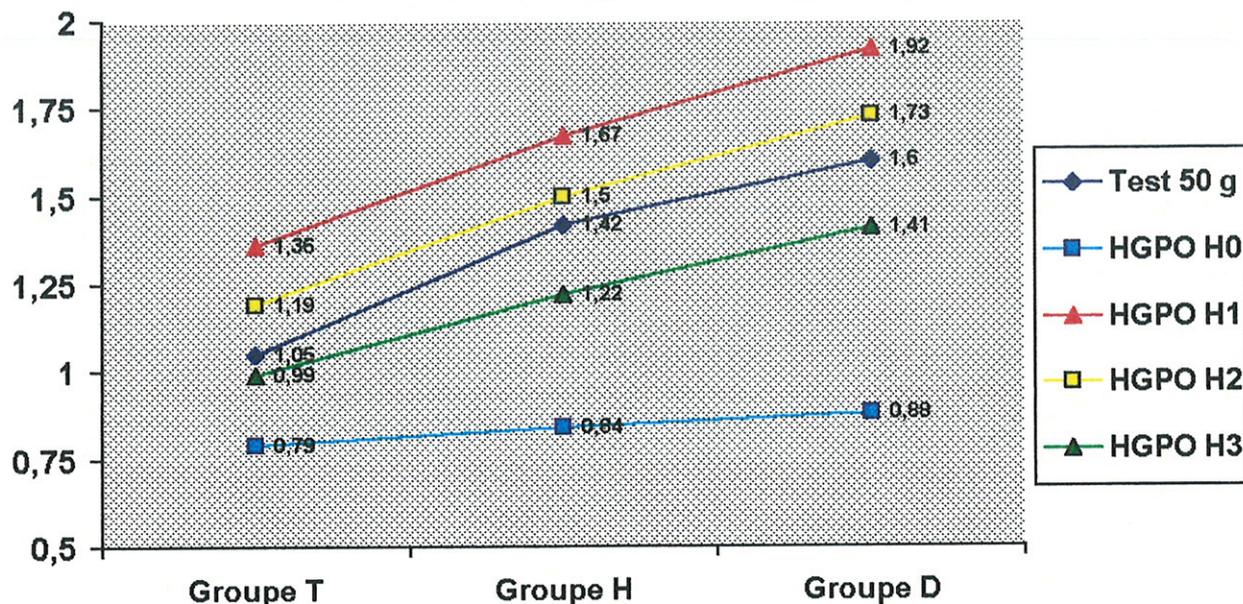
- Pour le 2<sup>ème</sup> test : de 30,2 dans le groupe H à 31, 5 dans le groupe T (fixé entre 28 et 32 SA)

Ces données témoignent qu'en pratique, les délais préconisés pour les tests ont été globalement respectés.

- Pour ce qui est de l'HGPO à 100 g, dans les groupes H et D où elle a toujours été pratiquée pour établir le diagnostic, le délai moyen entre sa réalisation et celle du test de dépistage préalable est en moyenne de 10 jours.

## ② Valeur des glycémies :

**Graphique 5 : Résultats glycémiques moyens (en g/L) aux tests de dépistage et de diagnostique**



Le graphique illustre les résultats glycémiques moyens indiqués dans le tableau 9 et obtenus au test de dépistage puis à l'HGPO dans les différents groupes. Il faut noter que pour le groupe T, l'HGPO à 100 g n'a été pratiquée que dans 9 cas puisqu'en toute rigueur, le classement des femmes dans le groupe témoin a été effectué sur la négativité du test de dépistage (sans nécessité donc, de pratiquer une HGPO).

Néanmoins, l'évolution des valeurs sur ce graphique paraît à la fois logique et séduisante, indiquant une ascension marquée des résultats moyens entre le groupe T et les 2 autres au moins pour les résultats du test à 50 g (obtenus pour tous les groupes), et également pour chacune des valeurs de l'HGPO à H1, H2 et H3 (avec la réserve émise précédemment). La différence la moins nette entre les 3 groupes concerne les valeurs moyennes de l'HGPO à H0.

### Caractéristiques des groupes H et D :

- Dans le groupe D, 10 cas de diabète gestationnel ont été diagnostiqués après le simple dépistage, sur un résultat  $\geq 2$  g/L (maximum 2,53 g/L).

- **Valeur prédictive positive (VPP)** : le nombre de tests doublés a été de 16 au total (12 pour le groupe D et 4 pour le groupe H), les motifs principaux étant un résultat limite et / ou la prise pondérale excessive au moment du 1<sup>er</sup> test. Les délais ont été globalement respectés allant de 28 à 34 SA (la limite souhaitable étant toutefois fixée à 32 SA pour un second test).

Ces données ont permis de calculer la valeur prédictive positive du 1<sup>er</sup> test puisqu'elles permettaient d'établir que 61 1<sup>er</sup> tests sur les 72 pratiqués (groupe D) et 24 sur les 31 pratiqués (groupe H) étaient positifs et avaient conduit à une confirmation diagnostique par

l'HGPO. Le calcul en pourcentage donnait donc une **VPP de 82,5 %** ( $61/72 \times 100$ ) pour le **groupe D** et de **77,4 %** pour le **groupe H** ( $24/31 \times 100$ ).

- **Faux négatifs** : le test de dépistage a été pris en défaut chez 3 patientes, c'est-à-dire indiquant un résultat faussement négatif, une HGPO ultérieure demandée pour motif obstétrical ayant affirmé le diagnostic :

- 1<sup>er</sup> cas : patiente sans facteur de risque hormis l'origine algérienne, résultat du test de O'Sullivan à 24 SA = 0,91 g/L. L'échographie du 3<sup>ème</sup> trimestre suspecte une macrosomie, l'HGPO affirme le diabète gestationnel.
- 2<sup>ème</sup> cas : patiente multipare et de race noire, sans autre facteur de risque, résultat du dépistage négatif à 2 reprises (23 SA = 1,05 g/L, puis 28 SA = 1,20 g/L alors que le test est redemandé devant macrosomie et hydramnios à l'échographie). L' HGPO tout de même réalisée est anormale.
- 3<sup>ème</sup> cas : patiente avec obésité initiale et prise pondérale excessive au moment du test à 32 SA. Le résultat est de 1,16 g/L. La patiente est hospitalisée une semaine plus tard pour HTA et l'HGPO révèle alors une hyperglycémie modérée.

### c) Complications au cours de la grossesse :

Les résultats observés concernant les complications maternelles classiques du diabète gestationnel étaient les suivants :

① **HTA gravidique** : n = 15 soit 19 % dans le groupe D,

n = 8 soit 22,8 % dans le groupe H,

n = 6 soit 8,8 % dans le groupe T.

② **Pré-éclampsie** : n = 1 soit 1,25 % dans le groupe D,

n = 0 dans le groupe H,

n = 1 soit 1,5 % dans le groupe T.

Les comparaisons statistiques entre les groupes D et T étaient à la limite de significativité pour l'HTA (**p = 0,08**), et non significative pour la pré-éclampsie.

A noter que chez les patientes hypertendues du groupe D, les facteurs suivants étaient présents en proportion nettement supérieure, sans qu'il ne soit toutefois possible d'établir de comparaison statistique, compte-tenu de l'effectif insuffisant de ce sous-groupe (n = 15) :

- obésité initiale définie par un IMC > à 27 : une patiente sur deux, avec un IMC moyen à 27,9 pour ce sous-groupe, versus IMC moyen à 24,3 et une patiente sur 4 seulement ayant un IMC > à 27 chez les normotendues.
- prise pondérale excessive : une patiente sur trois concernée chez les diabétiques hypertendues, contre seulement une sur quatre et demi chez les normotendues.

- enfin, concernant l'âge maternel, trois patientes sur quatre avaient plus de 30 ans, avec un âge moyen de 34 ans dans le sous-groupe des hypertendues, alors que c'était le cas de moins d'une patiente sur deux chez les autres patientes, dont l'âge moyen n'était que 31 ans.

③ Pour ce qui concerne la **prise pondérale excessive au cours de la grossesse**, les résultats étaient les suivants :

- Groupe D : n = 16 soit 25 %
- Groupe H : n = 7 soit 24,1 %
- Groupe T : n = 6 soit 17,6 %

Près d'une patiente sur quatre présentait donc une prise pondérale excessive dans les groupes D et H.

#### d) Données concernant la prise en charge diabétologique :

##### d-1 Evaluation nutritionnelle :

① **Sur le plan qualitatif**, les erreurs alimentaires le plus souvent commises lors de la prise en charge ont été relevées par la diététicienne.

Elles ont été répertoriées dans les items suivants :

- graisses cachées
- boissons sucrées
- grignotages
- restriction en féculents

L'erreur la plus fréquente concernait la consommation en excès de graisses cachées (2/3 des cas), puis les grignotages (la moitié des cas), les boissons sucrées (1/3 des cas). Ces erreurs étaient souvent associées chez une même patiente, si bien que dans 1 cas sur 5 seulement, les apports qualitatifs étaient jugés satisfaisants.

② **Aspects quantitatifs : estimation des rations énergétiques et glucidiques initiales puis rations recommandées : Tableau 10.**

	Moyennes et Ecart-types		Valeurs extrêmes	
	H	D	H	D
Ration énerg. initiale	2200 +/- 307	2233 +/- 200	1600 - 3000	1800 - 2600
Ration énerg. recom.	1993 +/- 181,7	2028 +/- 338,7	1600 - 2200	1700 - 2400
Ration gluc. initiale	213 +/- 27,8	224 +/- 29,4	150 - 250	150 - 300
Ration gluc. recom.	201 +/- 25	214 +/- 18,8	150 - 230	150 - 250

NB : Les rations énergétiques sont exprimées en Kilocalories / 24 h et les rations glucidiques en grammes / 24h.

On remarque que les groupes H et D peuvent être globalement assimilés l'un à l'autre pour l'ensemble des commentaires.

A ce sujet, il convient de préciser ici qu'il n'y a pas eu de différence dans la prise en charge diabétologique et le suivi des patientes des groupes H et D.

Nous pourrions d'ailleurs presque considérer que ceux-ci ont été conduits en aveugle, puisque le plus souvent, ces patientes ont toutes été considérées comme ayant un diabète gestationnel (par simplification de langage, pour leur information personnelle, et ensuite lors du suivi obstétrical, la nuance entre les deux groupes n'étant visible que sur les résultats de l'HGPO à 100 g, dont ne disposaient pas les intervenants médicaux et paramédicaux).

Les éléments suivants sont à souligner :

- une ration énergétique moyenne initiale relativement peu élevée et une ration glucidique plutôt basse en proportion (et par rapport aux recommandations - **cf Partie 2 Chapitre II 2/ a-Mesures hygiéno-diététiques**), représentant à peine 40 % des apports énergétiques quotidiens, ceci se faisant de toute évidence au profit d'une ration lipidique trop importante, comme en témoigne l'évaluation des erreurs qualitatives initiales.

- compte-tenu de la ration quotidienne de base, la réduction moyenne des apports énergétiques n'a pas dépassé 200 Kcal soit 9,3 % de la ration initiale, et conformément aux recommandations, aucune restriction n'est descendue au-dessous de 1600 Kcal / j.

## **d-2 Insulinothérapie :**

Groupe D :

**20 patientes sur 78 ont été insuliniées** après échec de la prise en charge diététique, ce qui représente **25,6 %** de l'effectif de ce groupe.

Le terme moyen pour l'instauration du traitement était 33,1 SA (+/- 3,8), avec des extrêmes allant de 23 à 38 SA.

Parmi les 20 patientes nécessitant une insulinothérapie, 18 ont reçu jusqu'à la fin de la grossesse un schéma comprenant une injection d'insuline d'action rapide à chaque repas et 2 femmes ont nécessité l'association d'une insuline d'action intermédiaire au coucher (une des deux ayant été placée d'emblée sous ce schéma à 29 SA et sans diététique préalable).

Les doses moyennes initiales étaient de 16,8 unités (+/- 9,9), allant de 6 unités / jour au minimum, à 38 unités / jour.

Pour les doses en fin de grossesse, la moyenne quotidienne était de 41 unités (+/- 36), pour des doses variant entre 0 au minimum (une patiente n'a reçu d'insuline que pendant 4 jours et à une dose maximale de 8 unités / jour, alors qu'elle recevait un traitement par salbutamol) et 128 unités / jour.

**Concernant les principales complications** liées au diabète gestationnel que nous allons revoir ensuite, leur fréquence était peu différente d'un groupe à l'autre, plutôt plus élevée dans le groupe insulinotraité :

- Macrosomie : 2 cas (soit 10 %) chez les femmes insulínées et 4 cas (soit 7 %) chez les autres.
- Césarienne : 6 cas (soit 30 %) chez les femmes insulínées et 14 cas (soit 24 %) chez les autres.

Le nombre total de ces complications ne réalisant qu'un petit nombre de cas, les comparaisons de leur fréquence respective entre le groupe insulíné et non insulíné seraient restées sans valeur statistique.

Les différences restent faibles et ces résultats pourraient ainsi indiquer que peu de patientes du groupe non insulíné ne l'auraient pas été à tort et donc que l'indication d'insulinothérapie a été retenue dans la majorité des cas qui le nécessitaient.

#### Groupe H :

Une seule patiente de ce groupe a reçu une insulinothérapie instaurée à 35 SA, selon les mêmes critères que dans le groupe D, et après échec de la diététique seule.

Elle a reçu une dose initiale de 16 unités / jour, augmentée jusqu'à 46 unités / jour en fin de grossesse.

Insulinothérapie à l'accouchement : seules 2 patientes sur les 20 femmes insulínées dans le groupe D ont nécessité une insulinothérapie intra-veineuse à la seringue électrique pendant l'accouchement, ce qui atteste de la diminution très rapide des besoins dès le début du travail.

Surveillance post-partum : la normalisation des glycémies capillaires a été notée chez toutes les patientes de notre étude, lors de la surveillance effectuée dans les 5 jours suivant l'accouchement.

### **3/ Etude des complications périnatales :**

Il s'agissait d'évaluer et d'analyser de manière comparative, les complications néonatales survenues dans les 3 groupes.

Nous rappelons en premier lieu que cette partie de l'étude a concerné :

- 78 cas de diabète gestationnel, 2 femmes ayant en effet été perdues de vue pour la fin de leur grossesse en raison d'un déménagement.
- 35 cas d'hyperglycémies modérées.
- l'effectif complet du groupe T (témoins), soit 356 cas.

a) **Présentation des données numériques générales :**

**Tableau 11 : Valeurs moyennes de différents paramètres numériques concernant l'accouchement et le nouveau-né**

	Moyenne et Ecart-type			Valeurs extrêmes		
	T	H	D	T	H	D
Terme Accouchement	38,7 +/- 2,36	38,4 +/- 1,85	38,3 +/- 1,65	24 - 42	31 - 41	30 - 41
POIDS (g)	3091 +/- 563	3138 +/- 542	3211 +/- 514	420-4450	1800-4190	1280-4450
TAILLE (cm)	49,4 +/- 1,98	48,8 +/- 2,62	49,4 +/- 2,12	46 - 54	42,5 - 53,5	41,1 - 54
Glycémie capillaire	0,58 +/- 0,146	0,61 +/- 0,143	0,54 +/- 0,141	0,31 - 0,91	0,34 - 0,89	0,18 - 0,99
APGAR à 5 mn	9,83 +/- 1,01	9,77 +/- 0,65	9,91 +/- 0,32	0 - 10	7 - 10	8 - 10

NB : Le terme à l'accouchement est exprimé en semaines d'aménorrhée (SA) et la glycémie capillaire à la naissance en g/L.

Commentaires :

- L'élément remarquable dans ce tableau est la progression croissante du poids moyen de naissance du groupe T au groupe D. Cette différence de poids moyen apparaît à la limite de significativité entre le groupe T (3,091 kg +/- 0,563) et D (3,211 kg +/- 0,514) : p = **0,09**.
- Le poids de naissance maximal observé tous groupes confondus **n'excède pas 4450 g**.
- Le terme moyen à l'accouchement, la taille, la glycémie capillaire et le score d'APGAR à 5 mn n'apparaissent pas différents entre les 3 groupes.

b) **Fréquence des complications dans les 3 groupes :**

Les éléments considérés comme indicateurs de complication étaient les suivants :

- Prématurité (naissance avant 37 SA)
- Accouchement par césarienne (programmée ou en cours de travail)
- Traumatisme obstétrical (dystocie des épaules ou autre)
- Macrosomie (poids de naissance > 90<sup>ème</sup> percentile selon les courbes issues des données AUDIPOG 1996 [95])
- Hypotrophie (poids de naissance < 10<sup>ème</sup> percentile de poids)
- Souffrance fœtale à la naissance
- Détresse respiratoire aiguë
- Score d'APGAR ≤ 7 à 5 mn
- Transfert en secteur de réanimation néonatale
- Enfant mort-né
- Hypoglycémie à la naissance (définie par un résultat < 0,40 g/L à terme et 0,30 g/L chez le prématuré)

Les autres marqueurs d'hyperinsulinémie fœtale (polyglobulie, hyperbilirubinémie) et l'hypocalcémie n'ont pas été pris en compte par manque de données mais aussi du fait qu'ils réalisent des critères mineurs le plus souvent sans gravité ni conséquence.

**b-1 Fréquence (en %) des complications néonatales et comparaison statistique des groupes T et D : Tableau 12**

COMPLICATIONS	GROUPE T	GROUPE D	Comparaison entre T et D
Macrosomie	5,5	7,7	NS (p = 0,44)
Hypotrophie	9,7	3,8	NS p = 0,09
Accouchement par césarienne	19,5	25,5	NS (p = 0,42)
Traumatisme obstétrical	0,41	1,28	NS
Prématurité	4,6	9	NS (p = 0,92)
Souffrance fœtale	13,0	5,3	NS (p = 0,10)
Détresse respiratoire	3,9	7,7	NS
APGAR ≤ 7 à 5 mn	1,25	0	NS
Transfert en réanimation	3,4	9,2	NS
Transfert au centre des prématurés	8,2	18,4	<b>p = 0,007</b>
Enfant mort-né	0,84	0	NS
Hypoglycémie à la naissance	8	11,4	NS
Accouchement déclenché	22	46,5	<b>p &lt; 0,0001</b>

Remarque 1 : Le mode d'accouchement par déclenchement a été indiqué ici du fait des commentaires qu'il suscite, bien que ne figurant pas au sens strict parmi les complications.

Remarque 2 : Les malformations n'apparaissent pas, car cet item n'a pas semblé suffisamment renseigné. Aucune malformation majeure n'a été signalée dans les différents groupes étudiés.

Les éléments remarquables sont les suivants :

- absence de différence significative pour la fréquence de la macrosomie fœtale, des accouchements par césarienne et des hypoglycémies néonatales.
- augmentation significative du nombre de transfert au centre des prématurés pour les nouveaux-nés du groupe D, bien que le taux de prématurité ne soit pas supérieur dans ce groupe. Ceci résulte, comme indiqué dans la description de notre protocole, de la politique de prévention des hypoglycémies néonatales, notamment pour les bébés dont la mère a nécessité une insulinothérapie en pré-partum.
- accroissement significatif du nombre d'accouchements déclenchés dans le groupe D.

Nous reviendrons plus en détail sur chaque remarque dans notre discussion.

Pour ce qui est des complications métaboliques ne figurant pas dans le tableau 12, les résultats des glycémies capillaires pratiquées dans les 48 premières de vie, chez les enfants dont la mère appartenait aux groupes D et H, étaient les suivants :

- Dextros constamment  $> 0,50$  g/L chez 62 % des nouveaux-nés
- Dextros compris entre 0,30 et 0,50 g/L : 28,5 % (soit 16 cas dont 6 "résucrés" per os et 0 par voie intra-veineuse)
- Dextros  $< 0,30$  g/L : 8,9 % (dont un prématuré né à 34 SA), soit 5 cas dont 4 "resucrés" per os et 2 par voie intra-veineuse.

#### **b-2 Particularités du groupe H :**

En reprenant les items du tableau 12, les résultats indiqués dans le tableau 13, page suivante, ont été observés dans le groupe H ( $n = 35$ ). Ils sont exprimés en nombre de cas puis en pourcentages, à titre indicatif afin de dégager une tendance par rapport aux autres groupes. Cependant, compte-tenu du faible effectif de ce groupe, aucune analyse comparative à la recherche d'une significativité éventuelle n'a été pratiquée.

**Tableau 13 : Complications néonatales dans le groupe H, indiquées en nombre de cas, pourcentage et fréquence relative par rapport au groupe D puis T**

COMPLICATIONS	Nombre de cas groupe H	Fréquence en % groupe H	Fréquence comparée avec groupe D	Fréquence comparée avec groupe T
Macrosomie	5	14,3	× 2	× 2,5
Hypotrophie	2	5,7	÷ 1,5	÷ 1,7
Accouchement par césarienne	14	40,0	× 2	× 2
Traumatisme obstétrical	0	0	≈	≈
Prématurité	4	11,4	≈	× 2,4
Souffrance fœtale	6	17,1	× 3	× 1,3
Détresse respiratoire	7	20,0	× 3	× 5
APGAR ≤ 7 à 5 mn	1	2,85		× 2
Transfert en réanimation	5	14,3	× 1,5	× 4,2
Transfert au centre des prématurés	4	11,7	÷ 1,5	× 1,4
Enfant mort-né	0	0	=	≈
Hypoglycémie à la naissance	3	10,4	≈	≈
Accouchement déclenché	11	31,4	÷ 1,5	× 1,5

NB : Signification des symboles :

× : caractérise l'augmentation de fréquence, qui est multipliée par le chiffre suivant ce signe.

÷ : indique la diminution de fréquence, dont la valeur est divisée par le chiffre suivant ce signe.

= : indique une fréquence égale à celle du groupe comparé.

≈ : indique une fréquence peu différente de celle du groupe comparé.

Commentaires :

Il faut en premier lieu souligner que ces résultats doivent être analysés avec prudence pour ce qui concerne les comparaisons, une faible augmentation du nombre des cas (même non significative), se traduisant dans un petit effectif, par des variations sensibles et rapides des fréquences relatives.

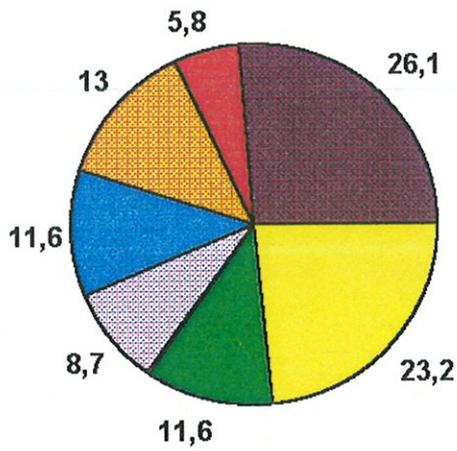
Certaines tendances peuvent toutefois être dégagées et donneront lieu à discussion.

### **c) Etude du mode d'accouchement :**

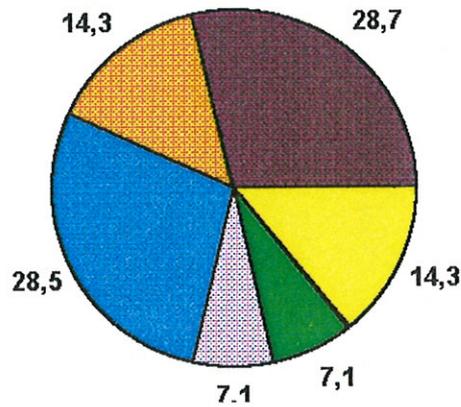
**c-1 Accouchement par césarienne** : Les motifs principaux ainsi que la fréquence relative de chacun d'eux sont représentés pour chaque groupe sur les graphiques en secteurs de la page suivante :

**Graphique 6 :**

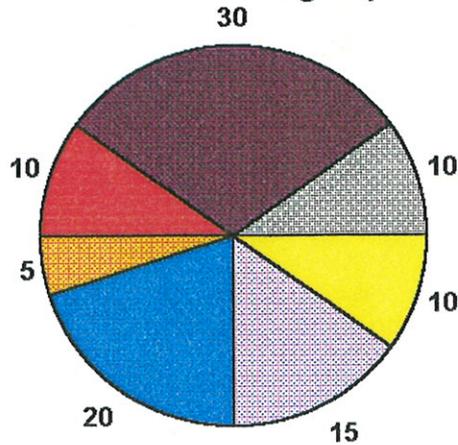
**Répartition en pourcentage, des causes de césariennes dans le groupe T**



**Répartition en pourcentage, des causes de césariennes dans le groupe H**



**Répartition en pourcentage, des causes de césariennes dans le groupe D**



NB : Indications pour la légende :

- "DG compliqué" signifie diabète gestationnel compliqué. Il s'agit de 2 cas : l'un compliqué d'HTA, l'autre d'hydramnios.
- "Non engagement ap. W spont." signifie non engagement de la tête fœtale après un début de travail spontané.

Remarques :

Dans le groupe T, le nombre total de césariennes pratiquées était de 69, dont 41 programmées, et 28 en cours de travail.

Dans le groupe H, le nombre total de césariennes était de 14, dont 7 programmées, et 7 en cours de travail.

Enfin dans le groupe D, 20 césariennes ont été pratiquées dont 11 programmées, et 9 en cours de travail.

Les causes diverses de césariennes non détaillées dans les graphiques 6 sont résumées ci-dessous :

**Tableau 14 : Motifs divers des césariennes, autres que ceux précités**

	<b>Césariennes programmées</b>	<b>Césariennes en urgence (en cours de travail)</b>
<b>G R O T U P E</b>	-Disproportion fœto-pelvienne : 1 cas -HTA : 1 cas -Toxémie : 1 cas -Menace d'accouchement prématuré avec présentation transverse : 1 cas -Hématome rétroplacentaire : 2 cas -RCIU avec souffrance fœtale : 2 cas -HELP syndrome : 2 cas -Placenta recouvrant : 1 cas -Autres : 3 cas	-RCIU (Retard de Croissance Intra-Utérin) et oligoamnios avec souffrance fœtale : 1 cas
<b>G R O H U P E</b>	-HTA et hématome rétroplacentaire : 1 cas  -Hydramnios : 1 cas  -Placenta recouvrant : 1 cas	-Motif non renseigné : 1 cas
<b>G R O D U P E</b>	-HTA : 1 cas -Toxémie gravidique : 1 cas -Menace d'accouchement prématuré avec présentation transverse : 1 cas -Placenta recouvrant : 1 cas	-Motif non renseigné : 2 cas

De l'ensemble de ces résultats, nous avons pu retenir les éléments suivants :

- Une proportion un peu plus importante des césariennes en urgence dans les groupes D et H par rapport au groupe T.
- Les indications classiques de césarienne (anomalie de la présentation, césarienne itérative, bassin globalement rétréci, travail inefficace, anomalie d'insertion placentaire et souffrance fœtale), constituent les motifs principaux d'intervention dans les 3 groupes.
- On note toutefois dans le groupe D, 10 % d'interventions pour motif spécifique de "diabète gestationnel compliqué".
- Il est également à signaler qu'aucune césarienne ne semble avoir été pratiquée dans le cas de diabète gestationnel sans complication.

### **c-2 Accouchements déclenchés :**

Comme nous l'avons déjà signalé, le pourcentage d'accouchements déclenchés était deux fois plus élevé dans le groupe D (35 sur 77 soit 46 %) que dans le groupe T (78 sur 354 soit 22 %), avec une différence très significative. Dans le groupe H également, la fréquence était augmentée à 34 %.

**c21 Indications de déclenchement du travail dans les groupes H et D :**  
**Tableau 15**

<b>MOTIFS</b>	<b>Groupe H</b>	<b>Groupe D</b>
<b>DIABETE GASTATIONNEL</b>	-Diabète gestationnel non compliqué : 3 cas  -Diabète gestationnel compliqué : 2 cas, dont <ul style="list-style-type: none"> <li>• HTA : 2 cas</li> </ul>	-Diabète gestationnel non compliqué : 10 cas  -Diabète gestationnel compliqué : 12 cas dont : <ul style="list-style-type: none"> <li>• HTA : 6 cas</li> <li>• Macrosomie : 6 cas</li> <li>• Anomalies du rythme cardiaque fœtal : 2 cas</li> <li>• Hydramnios : 1 cas</li> </ul>
<b>AUTRES</b>	-HTA : 2 cas -Terme dépassé : 1 cas -Convenance : 1 cas -Rupture de la poche des eaux sans début de travail : 1 cas -Inconnu : 2 cas	-HTA : 2 cas -Terme dépassé : 2 cas -Anomalies du rythme cardiaque fœtal : 3 cas -Souffrance fœtale : 2 cas -Hyperthermie maternelle : 1 cas -Inconnu : 3 cas

Ainsi, l'indication de déclenchement pour une raison spécifique liée au diabète gestationnel (ou à l'hyperglycémie modérée) a été retenue dans 5 cas (sur 12 inductions du travail, soit 41,5 %) pour le groupe H, et dans 22 cas sur 35 (62,8 %) pour le groupe D.

Dans les deux groupes, lorsque l'indication était retenue pour "diabète gestationnel", il s'agissait, dans la moitié des cas environ, d'un diabète non compliqué.

Dans la seconde moitié, les complications les plus fréquentes étaient HTA et macrosomie. Six accouchements ont été déclenchés pour suspicion échographique de macrosomie (estimation pondérale > 90<sup>ème</sup> percentile), avec confirmation clinique à la naissance dans 2 cas.

Concernant le terme moyen de l'accouchement, nous avons vu qu'il était très voisin dans les trois groupes T, H et D, proche de 38,5 SA. Il reste également identique dans ces trois groupes, si l'on ne considère que les accouchements déclenchés, et aucune différence n'est observée, entre le terme moyen des accouchements déclenchés et celui des accouchements spontanés.

-----

## **IV-Discussion :**

### **1/ Discussion générale :**

#### **a) Discussion des stratégies de dépistage et de diagnostic :**

##### **a-1 Arguments débattus à l'échelon international et évolution des recommandations :**

###### **① Comment procéder pour la confirmation du diagnostic ?**

###### **HGPO à 100 g versus HGPO à 75 g :**

Nous avons exposé au Chapitre I de la Partie 2, les principaux protocoles utilisés pour la pratique du dépistage-diagnostic, à savoir pour les uns (*ADA, ALFEDIAM*) une stratégie en 2 étapes (dépistage par le test de O'Sullivan puis diagnostic par l'HGPO à 100 g) et pour les autres (*OMS, EASD*), une étape unique reposant sur l'HGPO à 75 g de glucose.

Les arguments soutenant chaque stratégie ont été développés, la procédure en deux temps restant jusqu'à présent la référence.

Certains résultats plus favorables à l'HGPO à 75 g ont été présentés, notamment ceux de *Pettitt [125]*, issus d'une étude chez les Indiens Pima, qui accorde une meilleure pertinence diagnostique à ce test, pour détecter les cas de diabète gestationnel qui s'avèrent compliqués de macrosomie et de césarienne.

Néanmoins, l'interprétation de ces résultats doit rester prudente du fait que toutes les patientes ayant eu un test de dépistage positif n'ont pas été soumises à l'HGPO à 100 g utilisant les critères du *NDDG*. De plus, il s'agit d'un groupe particulier sur le plan génétique et la possibilité d'extrapolation à d'autres groupes, des résultats obtenus dans cette population ne va pas de soi.

###### **Propositions de simplification du test diagnostique :**

Toujours dans un souci de simplification des stratégies de diagnostic, diverses propositions ont été faites, consistant soit à cibler la population devant être soumise aux tests selon des critères correspondant aux facteurs de risque établis du diabète gestationnel, soit à alléger la procédure en supprimant par exemple le dosage de la glycémie à jeun lors de l'HGPO diagnostique (*Moses 1992 [176]*).

En effet, si la stratégie adoptée par *l'ADA* paraît efficace et rigoureuse aux yeux de la communauté médicale internationale, elle n'en reste pas moins contraignante pour les patientes comme en témoigne des statistiques parues en 1996 (*Solomon [177]*) et concernant une population pourtant sensibilisée d'infirmières américaines qui avaient été soumises à ce protocole. L'étude rapporte que 17 % d'entre elles ont échappé à ces explorations alors que 69 % présentaient au moins un facteur de risque de diabète gestationnel.

En 1992, *Moses [176]* a proposé une modification des recommandations australiennes émises par un comité d'experts, *l'ADIPS* (Australasian Diabetes In Pregnancy Society), qui prône une stratégie en 2 étapes avec un dépistage par le test de O'Sullivan suivi, si le résultat est anormal, d'une HGPO à 75 g de glucose. Le diagnostic de diabète gestationnel est alors

retenu si la glycémie à jeun est supérieure à 5,5 mmol/l (1 g/L), ou la glycémie à 2 heures supérieure à 8,0 mmol/l (1,45 g/L).

⇒ Pour *Moses* en effet, un certain nombre de femmes échappent au diagnostic car elles refusent de se soumettre à deux épreuves de charge glucosée, souvent mal tolérées ou jugées désagréables. C'est pourquoi, espérant améliorer leur compliance, il suggère de supprimer l'étape du dépistage et de n'utiliser qu'un seul critère pour l' HGPO à 75 g, à savoir la glycémie à 2 heures, le test pouvant être réalisé sans condition particulière et avec un seul prélèvement sanguin.

⇒ Le comité répond que le fait d'ignorer la glycémie à jeun a fait manquer le diagnostic de diabète gestationnel chez 17 % de femmes sur 400 ayant été testées à l'Hôpital du Roi Georges V à Sydney, puisque ces patientes avaient une glycémie à 2 heures normale. Pour ces auteurs (*Ross et al.1992 [178]*), l'élévation de la glycémie à jeun est un paramètre indispensable à considérer, car elle reflète l'insuffisance de production basale d'insuline nocturne, qui semble un facteur pronostic au moins aussi important à leurs yeux que la glycémie post-prandiale.

D'autre part, *Ross et al.* indiquent que la contrainte des deux épreuves de charge glucosée ne concerne que les patientes dont le résultat au test de dépistage est anormal, c'est-à-dire 10 à 25 % de toutes celles qui sont dépistées.

⇒ Pour conclure, même si *Moses* ne conteste pas ces éléments de réponse, il reste convaincu que le nombre de diabètes gestationnels restant non diagnostiqués par sa procédure simplifiée en 1 étape, n'est pas un obstacle à sa promotion, puisqu'elle permet d'obtenir une meilleure adhésion des patientes, réduisant par là même l'effectif des "perdues de vue". Bien que n'ayant pas fait l'objet d'étude spécifique dans la littérature, celui-ci a pu être estimé, d'après lui à 1 femme sur 5.

Cette stratégie a par ailleurs l'avantage de permettre une prise en charge plus précoce si celle-ci s'avère nécessaire.

Plus récemment, d'autres équipes australiennes s'opposant une nouvelle fois au diagnostic selon les critères de *Moses* (*Hitchman 1998 [179]*), ont démontré que ce problème des "perdues de vue" n'est pas un argument suffisant. Cette équipe a en effet mené à bien une stratégie de dépistage-diagnostic en deux étapes, et constaté un taux de 0 % de "perdues de vue", malgré de mauvais scores attendus du fait du type de population multiraciale et hétérogène concerné (celle d'une grande ville australienne). Pour les auteurs, les difficultés supplémentaires de communication et de compliance rencontrées dans certaines populations, peuvent être surmontées pour peu que les moyens nécessaires soient mis en œuvre (recours à des interprètes...), et leurs résultats témoignent que la question des "perdues de vue" est un faux débat, et ne doit pas intervenir dans le choix d'une procédure.

L'ensemble de ces discussions par lettres et éditoriaux interposés, illustre toute la vivacité du débat qui persiste, au fil du temps, sur le meilleur compromis diagnostique à adopter pour identifier le maximum de diabètes gestationnels susceptibles de se compliquer, avec un minimum de désagrément causé aux patientes.

## ② Qui dépister ? Dépistage universel ou sélectif ?

① Le dépistage du diabète gestationnel a longtemps été effectué sur la notion de facteurs de risque (âge supérieur à 30 ans, antécédents familiaux de diabète, obésité [IMC > 27], glycosurie au cours de la grossesse, antécédent de diabète gestationnel, de macrosomie ou de

mort fœtale in utero inexplicée, de pré-éclampsie, d'hydramnios voire de malformation congénitale).

② Cependant, les données de la littérature au début des années 90 sont devenues largement favorable au dépistage systématique, dans le but de diagnostiquer le maximum de diabètes gestationnels. Le dépistage basé uniquement sur les facteurs de risque entraîne inmanquablement une réduction de la sensibilité, puisqu'il méconnaît environ 40 % des cas.

- Les travaux de *Coustan et al.* par exemple, ont nettement illustré ce phénomène en mettant en défaut en 1989 et dans une vaste étude [115], les recommandations faites par l'ACOG en 1986 qui préconisaient un dépistage uniquement chez les femmes de plus de 30 ans. Parmi 6214 patientes, 56 % de celles présentant un diabète gestationnel (diagnostiqué précisément selon les critères prônés par l'ACOG) avaient en effet moins de 30 ans ! Le fait de diminuer à 25 ans l'âge limite pour le dépistage améliorerait la sensibilité de 65 à 85 %, au prix d'une augmentation minimale de son coût, de 1 % par cas diagnostiqué.
- *O'Sullivan* le premier en 1943 retrouvait dans la population de femmes atteintes de diabète gestationnel, une proportion de 56 % n'ayant aucun facteur de risque et de 31 % n'en ayant qu'un [12].
- Par ailleurs, l'étude française de *Vambergue et al.* (1995 [180]) a démontré que les femmes sans facteur de risque développant un diabète gestationnel avaient plus souvent des complications fœtomaternelles.

③ Pourtant, la stratégie du dépistage universel ne fait pas l'unanimité, ses détracteurs arguant de l'absence de consensus sur le test et les critères diagnostiques, du surcoût financier pour un faible bénéfice en terme de prévention.

De plus, les positions de différents groupes d'experts faisant référence en la matière, se sont quelque peu assouplies, en nuancant l'idée du dépistage systématique, ceci notamment à la suite de la publication de l'étude canadienne de *Naylor et Sermer* en 1997 [117].

Ces auteurs ont tenté de réaliser une classification des 3131 patientes après avoir établi un score de risque plus ou moins important de diabète gestationnel selon les 3 facteurs de risque principaux et diversement associés qu'elles pouvaient présenter :

1- Un score de 0 à 2 était attribué selon l'âge ( 0 si < 30 ans jusqu'à 2 si > 35 ans), puis de 0 à 3 selon l'IMC (0 si < 22 jusqu'à 3 si > 25 kg/m<sup>2</sup>), puis de 0 pour la race blanche et noire, jusqu'à 5 pour les femmes asiatiques.

2- Selon les résultats de cette somme, une stratégie diagnostique était proposée comme suit :

- ❖ Somme des 3 scores entre 0 et 1 (soit 35 % de la population étudiée) : incidence constatée du diabète gestationnel = 0,9 %  
⇒ pas de dépistage nécessaire
- ❖ Somme des 3 scores entre 2 et 3 : incidence constatée = 3,8 %  
⇒ dépistage en utilisant une valeur seuil de 1,40 g/L pour le test de O'Sullivan
- ❖ Somme des 3 scores entre 4 et 5 : incidence constatée = 7,3 % } ⇒ dépistage avec  
Somme des 3 scores ≥ 6 : incidence constatée = 18,7 % } valeur seuil de 1,30 g/L.

➤ Sur le plan scientifique, la méthodologie rigoureuse de cette stratégie a sans nul doute convaincu les comités d'experts internationaux. Son intérêt économique a également été apprécié puisqu'elle permet de réduire le pourcentage de faux positifs du test de dépistage (proportion réduite de 18 % pour le dépistage universel à environ 15,5 %).

➤ En revanche, la complexité des classifications proposées, son manque de pragmatisme rendent cet outil bien mal adapté à la pratique clinique comme l'ont souligné les critiques (*Vambergue [181]*, *Greene [182]*).

En 1997, la 4<sup>ème</sup> **conférence internationale de consensus sur le diabète gestationnel**, suivie par l'*ADA [183]* a donc retenu l'idée que le dépistage, jugé d'un trop faible rapport coût/bénéfice, pouvait être supprimé chez les femmes définies "à faible risque" de diabète gestationnel par l'ensemble des caractéristiques suivantes :

- appartenance à un groupe ethnique à faible risque (c'est-à-dire race blanche caucasienne).
- âge inférieur à 25 ans.
- absence de surcharge pondérale (IMC < 25 kg/m<sup>2</sup>).
- absence d'antécédents de trouble de la tolérance glucidique chez les ascendants du premier degré.
- absence de trouble de la tolérance glucidique personnel identifié.

④ Cette modification de position de comités scientifiques jusqu'alors favorables au dépistage universel, n'a fait que raviver le débat et plusieurs équipes, après avoir testé les effets de l'application des nouveaux critères de l'*ADA*, ont développé leurs arguments en faveur de son maintien :

-En 1998, comparant deux populations, l'une à haut risque et l'autre à faible risque de diabète gestationnel, *Moses [184]* retrouve dans les deux groupes les mêmes complications materno-fœtales. Ceci plaide pour le maintien des femmes à faibles risques dans les populations à dépister, d'autant que la prévalence du diabète gestationnel dans ce groupe n'est pas négligeable et atteint 2,8 %.

-En 1999, *Williams et al. [185]* rapportent après l'étude des caractéristiques de 25118 femmes dépistées de façon systématique sur une période de 10 ans, une prévalence de 10 % pour le groupe "à faible risque" qui aurait pu être individualisé selon ces nouveaux critères. D'autre part, parmi les femmes ayant un diabète gestationnel, 4 % appartenaient au groupe "faible risque". Cela signifie que l'usage du dépistage sélectif préconisé par l'*ADA* aurait conduit à manquer le diagnostic de diabète gestationnel chez 4 % des femmes, et aussi qu'il devrait encore être appliqué à 90 % des femmes.

-Récemment, en mai 2000, le professeur *De Leiva* (Barcelone) a fait part de l'expérience de son équipe lors d'une communication orale au cours d'une réunion de travail organisée à Lille sous l'égide de l'EASD (EASD postgraduate course) et présidée par les Pr. Boulton et Hod, sur le thème "Diabète et grossesse".

Il s'agit d'une étude intéressant une cohorte de 1635 patientes suivies pour diabète gestationnel entre 1986 et 1999. Dans cette population, seulement 1,3 % des femmes présentaient toutes les caractéristiques permettant de les inclure dans le groupe à faible risque et auraient donc été omises par le dépistage sélectif. Comme dans les résultats de *Moses [184]*, aucune différence n'était notée dans ce groupe de femmes pour ce qui concerne les complications materno-fœtales à court terme.

En France, les dernières recommandations nationales émises par les experts de l'*ALFEDIAM* et du *CNGOF* préconisent comme nous l'avons vu, la poursuite du dépistage systématique.

En conclusion de ce chapitre, et pour reprendre l'idée développée par *Coustan (2000 [186])*, dans un récent article de synthèse sur les questions de dépistage et de diagnostic du diabète gestationnel, une grande hétérogénéité dans les pratiques persiste à ce jour.

L'opposition entre théoriciens et cliniciens est ici soulignée comme base de difficulté à l'établissement de recommandations consensuelles : en effet, les premiers, exigent des travaux d'un haut niveau de preuve scientifique (niveau de preuve 1 c'est-à-dire reposant sur des résultats d'études prospectives, randomisées et menées en double aveugle), sans lesquels le bénéfice réel du dépistage et de la prise en charge de cette pathologie ne peuvent être estimés. D'un point de vue pragmatique, les cliniciens se trouvent donc confrontés à l'alternative de ne pas prendre en compte ce problème sous prétexte de l'absence de telles preuves, ou bien d'adopter une attitude conforme à l'une des stratégies proposées sur la base des études disponibles.

En second lieu, en admettant que l'idée d'intervention médicale n'est pas remise en cause, les débats perdurent sur les thèmes déjà évoqués à savoir le mode de dépistage, les populations cibles, le choix des valeurs seuils pour les tests, compliqué par le fait que le type de relation physiopathologique entre hyperglycémie maternelle et complications materno-fœtales à court terme semble davantage inscrire le risque dans un continuum

L'établissement de recommandations internationales et consensuelles est ressentie par tous comme une nécessité, d'autant qu'il permettrait la standardisation des données obtenues par les différentes équipes, préalable indispensable à la comparaison valable de leurs résultats. Le devenir materno-fœtal à court terme, les résultats des interventions pour des valeurs seuils plus basses, les données économiques et les données à long terme font notamment partie des éléments qui restent à préciser.

## **a-2 Commentaires et interprétation de nos résultats concernant le dépistage-diagnostique :**

### **a21 Facteurs de risque :**

On retiendra que la plupart des facteurs de risque classiques de diabète gestationnel apparaissent logiquement surreprésentés dans le groupe D, par rapport au groupe des témoins, mais également dans le groupe H, qui ne se distingue ainsi pratiquement pas de D.

L'étude de la significativité des différences mises en évidence entre les groupes T et D est positive notamment pour le facteur "**IMC  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>**" (**p < 0,05**) et pour les **antécédents familiaux de diabète chez la parturiente** :

p = 0,06 pour diabète paternel

p = 0,02 pour diabète maternel

p = 0,03 pour diabète chez les grands-parents.

Il faut signaler, en remarque importante, que l'analyse de ces résultats peut comporter un biais notamment pour les facteurs concernant les antécédents, ceci du fait de leur mode de recueil. En effet, comme nous l'avons indiqué, ces données ont été obtenues en double réponse pour les groupes H et D, c'est-à-dire d'après les renseignements fournis dans le dossier de gynécologie d'une part, et d'après l'interrogatoire lors de l'hospitalisation de jour

en diabétologie d'autre part, alors que, pour le groupe T, la seule source possible était le dossier de gynécologie, puisque les femmes "témoins" n'ont pas été suivies en diabétologie.

Or, il est apparu en particulier pour les antécédents de diabète familial, que ce critère n'était pas toujours renseigné ou avec un manque de précision par défaut d'actualisation des données.

Ainsi, il est probable que les réponses par la négative dans le groupe T correspondent pour certaines femmes à un manque d'information conduisant à sous-estimer la fréquence des antécédents familiaux de diabète dans ce groupe (8 % contre près de 50 % dans les deux autres groupes).

Il convient donc de rester prudent pour l'analyse de ce facteur, notamment quant au degré de significativité de la différence constatée entre les groupes.

## **a22 Identification d'un groupe à faible risque :**

Dans notre étude, 5 % des patientes tout au plus auraient été écartées à tort du dépistage effectué selon les critères de l'ADA.

Ce pourcentage se rapproche des résultats de *Williams et al.* en 1999 [131], qui étaient de 4 % sur une série de 25200 patientes.

En pratique, d'un point de vue économique, l'intérêt d'un tel dépistage paraît limité étant donné le faible nombre de tests ainsi évités.

Pour notre population de diabète gestationnel et d'hyperglycémie modérée observée sur une période d'un an, il apparaît que la pratique du dépistage sélectif n'aurait omis que peu de cas par rapport au dépistage universel. Ceci est lié au fait que très peu de nos patientes n'avaient aucun facteur de risque pour cette affection, du moins au sens des critères de l'ADA.

Ces critères semblent tout de même extrêmement sélectifs, ce qui a pour effet de n'exclure qu'un petit groupe d'individus du dépistage, comme cela a déjà été souligné par différents travaux (*Williams* 1999 [131], *De Leiva* 2000 [cité paragraphe précédent]). Si l'on considère le simple critère d'âge inférieur à 25 ans dans notre série, il ne concerne que 6 femmes du groupe D (7,5 %) et 3 du groupe H (8,6 %). Ces pourcentages pourraient encore se réduire compte-tenu de la tendance actuelle à l'augmentation de l'âge moyen au moment de la première grossesse, notée dans la population générale.

⇒ En pratique, l'application de ce type de sélection à la population de notre étude n'aurait eu un intérêt économique que très limité, mais également peu de conséquences si l'on considère le faible nombre de patientes non dépistées. Il faut toutefois signaler que la population exempte de facteur de risque est plus largement représentée dans d'autres études (37 % par exemple dans l'étude **DIAGEST** [150]), et présente autant de complications que les femmes ayant des facteurs de risque. Ceci renforce naturellement les arguments en faveur du dépistage universel.

## **a23 Délai des tests :**

Un délai moyen de 10 jours a été noté entre la connaissance des résultats du test de dépistage et la réalisation de l'HGPO à 100 g. Compte-tenu des contraintes matérielles (délai du courrier...), il paraît difficile de beaucoup l'améliorer. Toutefois, sur le plan pratique, il serait envisageable pour gagner du temps, de remettre l'ordonnance de l'HGPO à 100 g aux patientes dès le jour où le test de dépistage est pratiqué, en leur précisant bien de ne faire

réaliser cette HGPO que si on leur confirme. La confirmation téléphonique pourrait alors se faire dès le jour de lecture des résultats, en leur rappelant à ce moment que l'examen est à faire le plus rapidement possible. Ceci est particulièrement important au cas où le test de dépistage a été un peu tardif, et cette démarche visant à raccourcir le délai de prise en charge pourrait donc concerner les patientes ayant eu leur test après 32 SA.

#### **a24 Particularités, défauts et limites de la procédure et de sa mise en application :**

##### **Caractéristiques dans le groupe T :**

- Pour ces patientes, le 1<sup>er</sup> test de dépistage de O'Sullivan pratiqué chez 75 d'entre elles (sur 77) s'est avéré négatif. Deux femmes n'ont pas bénéficié de ce test du fait d'une erreur de procédure, l'une ayant été soumise d'emblée à l' HGPO diagnostique à 26 SA, l'autre ayant échappé au dépistage et pour laquelle l'HGPO a été demandée à 33 SA devant une HTA et une prise pondérale excessive. Ceci a tout de même permis de les inclure dans le groupe T, puisque la normalité des résultats affirmait l'absence de trouble de la glycorégulation.

- Malgré la négativité des 1<sup>er</sup> tests à 50 g dans tous les cas (75) où ils ont été pratiqués, 14 ont dû être renouvelés (selon la procédure), 12 entre 31 et 34 SA en raison d'un résultat limite et / ou de la présence d'un ou plusieurs facteurs de risque, et deux à 26 et 29 SA comme contrôle d'un 1<sup>er</sup> test négatif à 11 SA.

##### Détail des motifs ayant conduit au 2<sup>ème</sup> test :

- Obésité ou surpoids initial ( $IMC \geq 27 \text{ kg/m}^2$ ) : 2
- Prise pondérale excessive lors du 1<sup>er</sup> test : 9
- 1<sup>er</sup> test réalisé au 1<sup>er</sup> trimestre ou avant 24 SA : 3

- Parmi les 14 tests à 50 g renouvelés, 4 se sont avérés positifs, avec des résultats compris entre 1,31 et 1,45 g/L. Ils ont été suivis de l'HGPO à 100 g (entre 28 et 35 SA), normale dans les 4 cas et éliminant donc diabète gestationnel aussi bien qu'hyperglycémie modérée. Ces résultats soulignent le problème des faux-positifs, et donc les limites de tout test de dépistage.

- En fait, en dehors des 4 HGPO pratiquées selon la procédure en 2<sup>ème</sup> temps diagnostique, et des 2 HGPO réalisées d'emblée pour les motifs indiqués plus haut, 3 autres HGPO l'ont été pour les motifs suivants :

- en raison d'une valeur limite du test de dépistage à 32 SA (1,29 g/L) : 2 cas.
- en raison d'un résultat limite du test de dépistage à 28 SA (1,29 g/L), chez une patiente par ailleurs obèse : 1 cas.

⇒ Le résultat de l'HGPO était bien sûr normal dans les 3 cas.

⇒ Dans ces 3 cas, le schéma de procédure prévoit plutôt un nouveau contrôle par un test à 50 g (cf schéma récapitulatif de la Partie 3 - Chap. I- 1/ ). Néanmoins, la préférence de l'une ou l'autre pratique peut se discuter. En effet, le problème du choix entre un 3<sup>ème</sup> test de O'Sullivan et une HGPO diagnostique dans ce type de situation, renvoie au débat opposant d'une part l'intérêt d'une HGPO précoce, d'autre part l'inconvénient représenté par la pratique d'HGPO dont un certain nombre risquent de rester négatives. Il s'agit de plus, de tests lourds et plus coûteux que le test de O'Sullivan.

Finalement, le terme de la grossesse paraît un élément important qui devrait guider le choix et lever le dilemme :

- ❖ Jusqu'à la fin de la 33<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée, le renouvellement d'un test de O'Sullivan semble préférable, à condition de pouvoir faire réaliser l'HGPO à 100 g, si elle est nécessaire, dans les meilleurs délais (et ceci également, il va de soi, en dehors de tout contexte de complication materno-fœtale décelable, notamment de signes échographiques faisant suspecter un diabète gestationnel). Cette période semble en effet correspondre au moment où la sensibilité maximale du test est atteinte (*Watson 1989 [146]*).
- ❖ A partir de la 34<sup>ème</sup> semaine, il paraît plus approprié de rechercher rapidement la confirmation diagnostique au moyen de l'HGPO à 100 g.

- Enfin, un autre cas particulier s'est présenté dans ce groupe T : il s'agit d'une patiente pour laquelle le suivi de grossesse s'est avéré difficile et aléatoire, qui présentait outre plusieurs facteurs de risque pour le diabète gestationnel (multiparité [10 accouchements], obésité [IMC pré-gravidique à 33 et poids initial de 96 kg]), une suspicion de ce diagnostic du fait notamment d'une macrosomie décelée à l'échographie dès le second semestre et confirmée à 35 SA. Cette patiente ayant refusé les bilans et hospitalisations proposés, a pu malgré tout bénéficier d'un dépistage tardif avec un résultat limite au test à 50 g (1,29 g/L), mais négatif la classant tout de même dans les témoins. L'HGPO diagnostique à nouveau proposée compte-tenu du contexte n'a pas été acceptée, ni l'hospitalisation pour déclenchement de l'accouchement à 38 SA. Cette patiente a finalement accouché à 40 SA d'un enfant macrosome (percentile de poids > 90<sup>ème</sup>).

⇒ Cet exemple illustre précisément la remarque précédente concernant la meilleure stratégie à adopter dans l'hypothèse où l'on suspecte un diabète gestationnel et où l'exploration ne peut être que tardive. Au terme de 35 SA, l'HGPO à 100 g d'emblée aurait permis d'établir ou d'infirmer le diagnostic de diabète gestationnel et par la même peut-être d'élucider plus aisément la cause de macrosomie.

⇒ Il paraît également intéressant ici de rediscuter la stratégie proposée par *Naylor [117]* et qui aurait conduit pour cette patiente à haut risque, à considérer le test de dépistage comme positif dès le seuil de 1,28 g/L et donc à la réalisation de l' HGPO diagnostique. Cette procédure mérite d'être considérée et pourrait permettre de mieux identifier certaines femmes à haut risque de diabète gestationnel. Elle reste toutefois assez lourde à appliquer en pratique clinique, du fait de la complexité de son système de scores.

### **Caractéristiques dans les groupes H et D :**

- **Valeur seuil** : le fait de fixer la valeur seuil à 1,40 g/L au lieu de 1,30 g/L aurait conduit à ignorer 10 femmes avec diabète gestationnel (soit 8 % de l'effectif) et 5 femmes ayant développé une hyperglycémie modérée (soit 7 % de l'effectif). Ces valeurs sont proches des résultats indiqués par *Coustan [115]* et *Dooley [116]* qui évaluent à 10 % le nombre de diabètes gestationnels dont la valeur glycémique au test de O'Sullivan est comprise entre 1,30 et 1,40 g/L.

- **Défauts de pratique et limites à l'application de la procédure :**

- ① Non respect systématique de la consigne de dépistage précoce (1<sup>ère</sup> consultation prénatale), en cas de facteur de risque de diabète gestationnel :

Selon les facteurs de risque indiqués par *l'ALFEDIAM* et utilisés dans notre étude, 56 femmes du groupe D et 27 du groupe H auraient dû être testées dès le 1<sup>er</sup> trimestre de leur grossesse.

Parmi ces 83 femmes, seules 6 du groupe D et 3 du groupe H ont effectivement eu leur 1<sup>er</sup> test de dépistage avant 24 SA, c'est-à-dire 11 % de l'effectif concerné.

Ces éléments n'ont pas été précisés dans l'analyse du groupe T, mais le manque de dépistage précoce a été constaté dans des proportions voisines.

⇒ Sur le plan pratique, la mise en place concrète de ce dépistage précoce est donc un des points qui reste à établir. De plus, certains facteurs de risque importants tels que l'origine ethnique et la multiparité notamment seraient sans doute à rajouter à la liste actuelle.

- ② Dépistage tardif : comme nous l'avons vu dans les commentaires généraux, les délais moyens ont paru respectés pour la pratique du dépistage. Néanmoins, dans les 2 groupes confondus, 27 premiers tests (sur 72 + 31 = 103) ont été réalisés après 28 SA soit environ 1 sur 4, le plus tardif à 34 SA.

⇒ L'analyse des motifs de ce retard a révélé notamment les contraintes pratiques du système de consultation en Gynécologie qui ne permet pas toujours de programmer dans les délais souhaités la réalisation de ce test (les patientes étant souvent convoquées entre 30 et 32 SA pour leur échographie de croissance, après une précédente consultation autour de 24 SA).

Ce problème devrait pouvoir être contourné en remettant à la patiente lors de sa consultation à 24 SA, une ordonnance pour un test de charge glucosé à 50 g à faire dans les 15 jours qui suivent, au laboratoire de son choix, en lui indiquant les modalités et en demandant d'adresser les résultats dans le service.

⇒ Il faut noter par ailleurs que la seconde raison simple est que certaines femmes sont suivies en ville pour le début de leur grossesse et ne sont prises en charge au CHU qu'à partir de 30-32 SA voire plus tard.

- ③ Absence de dépistage : 12 patientes dans notre population n'ont effectivement pas eu de dépistage. Ainsi, pour 8 d'entre elles dans le groupe D (10 %) et 4 dans le groupe H (11,4 %) le diagnostic a été porté par une HGPO à 100 g réalisée sans dépistage préalable.

Les motifs étaient divers :

- ❖ Pour la plupart, ces patientes n'avaient pas été suivies au CHU pour le début de leur grossesse et l'HGPO à 100 g avait été prescrite d'emblée par leur gynécologue en ville (5 femmes) :
  - ⇒ soit de façon systématique : **4 cas** (épreuve réalisée entre 26 et 30 SA et patientes ensuite suivies au CHU (adressées entre 31 et 34 SA).

- soit pour motif particulier : **1 cas** (HGPO à 36 SA pour prise pondérale excessive, patiente directement adressée au service de diabétologie pour prise en charge).
- ❖ Patientes suivies en ville jusqu'au début du 3<sup>ème</sup> trimestre mais n'ayant pas eu jusqu'alors de dépistage-diagnostic : **4 cas**
  - 3 adressés entre 33 et 35 SA. HGPO demandée aussitôt, soit en systématique, soit devant une prise pondérale excessive et/ou des signes échographiques évocateurs de macrosomie fœtale.
  - 1 suivie au CHU depuis 30 SA avec suspicion alors de macrosomie. HGPO réalisée à terme seulement (40 SA) devant un hydramnios important = diabète gestationnel non pris en charge.
- ❖ Enfin, **2 autres patientes** suivies au CHU ont échappé au dépistage, l'HGPO ayant dû être pratiquée pour bilan d'HTA à 34 SA pour l'une et devant macrosomie et hydramnios à 32 SA pour l'autre (le test de dépistage avait pourtant bien été prévu à 24 SA mais n'a finalement pas eu lieu)
  - Une dernière patiente** avait certes été dépistée à 23 SA, mais par une HGPO à 100 g en raison d'une prise pondérale excessive.

Le devenir de ces patientes a été étudié (complications materno-fœtales) et il faut ici préciser que pour celles qui avaient pratiqué l'HGPO en ville à la demande de leur gynécologue (1<sup>er</sup> sous-groupe de 5 femmes cité), même si elles n'avaient été suivies que plus tardivement au CHU, toutes avaient auparavant bénéficié d'une prise en charge en diabétologie soit entre 28 et 33 SA.

Cette indication est importante puisque dans l'ensemble des 12 patientes sans dépistage, les principales complications observées l'ont été en cas de prise en charge diabétologique plus tardive : 3 cas d'HTA gravidique dont 1 avec toxémie gravidique (prise en charge après 33 SA), 3 cas de macrosomie fœtale (prise en charge après 33 SA, à 36 SA ou absence de traitement pour le dernier, car diagnostiqué à l'accouchement).

⇒ **Au total, l'analyse des cas conduit à plusieurs réflexions :**

- tout d'abord, que le respect plus scrupuleux de la procédure de dépistage aurait probablement permis d'identifier plus tôt les 4 dernières patientes citées.
- ensuite les 8 autres des 12 cas correspondent à des patientes qui n'ont pas été suivies au CHU avant le 3<sup>ème</sup> trimestre de leur grossesse, et n'ont ainsi pas forcément été dépistées selon les mêmes protocoles. La question de l'harmonisation des pratiques entre les différents intervenants dans le suivi de la grossesse (médecins libéraux et hospitaliers) ouvre donc une nouvelle perspective en prolongement de ce travail.
- enfin, l'importance d'une prise en charge diabétologique suffisamment précoce est soulignée par l'observation des complications, même s'il ne s'agit ici que d'un petit nombre de cas. Le seul cas de diabète gestationnel, non pris en charge en raison d'un diagnostic ultra-tardif, prend ainsi toute sa valeur d'exemple à ne pas reproduire (complicé de macrosomie fœtale et d'hydramnios sévère avec nécessité de césarienne pour disproportion fœto-pelvienne).

## **b) Principes du suivi et de la prise en charge diabétologique :**

### **b-1 Commentaires de nos résultats :**

#### **b11 Mesures diététiques :**

- La ration glucidique moyenne recommandée était peu différente de la ration initiale, en pourcentage de la ration énergétique totale dont elle représentait tout de même 40 % au minimum. Ces pratiques semblent finalement plus proches de celles appliquées aux Etats-Unis, par des équipes comme celles de *Jovanovic* [151], dont nous avons vu que la préoccupation prioritaire était la normalisation des glycémies post-prandiales.

Il apparaît toutefois que des rations minimales conseillées de 150 g par jour sont un peu insuffisantes. L'élargissement de la ration glucidique moyenne jusqu'à 50 % de la ration énergétique quotidienne, préconisé par les recommandations françaises [175] afin de réduire l'apport lipidique (et ainsi l'insulinorésistance), restera à discuter à la lumière des résultats que nous allons développer.

- Par ailleurs, nous avons comparé les adaptations des rations alimentaires, chez les patientes considérées comme ayant une prise pondérale excessive au moment de la prise en charge, et chez les autres :

- dans le groupe D, les patientes ayant une prise pondérale excessive (PPE) avaient une ration moyenne de 2338 Kcal / jour, et les autres, une ration moyenne de 150 g inférieure. Elles ont été réduites dans la même proportion, c'est-à-dire chacune de 9,5 %.
- dans le groupe H, les patientes ayant une PPE avaient une ration moyenne de 2180 Kcal / jour, la même que pour les femmes de poids normal, mais leur ration n'était réduite que de 6,4 % contre 11,4 % pour celle des femmes de poids normal.

⇒ Il conviendrait donc probablement de prévoir une réduction un peu plus significative de la ration énergétique quotidienne chez les femmes ayant une prise pondérale excessive, en tenant compte, pour l'ajuster, de l'importance de cette prise pondérale et de l'existence ou non d'un excès pondéral antérieur.

#### **b12 Conduite de l'insulinothérapie :**

Nos résultats concernant la fréquence du recours à l'insulinothérapie sont assez différents de ceux d'autres études menées en France selon des critères semblables. Dans celle du groupe **DIAGEST** [150] par exemple, 43 % des patientes ont été insulínées dans le groupe diabète gestationnel et 18 % dans le groupe hyperglycémie modérée, contre respectivement 25,6 et 2,8 % dans notre population.

Il est difficile d'analyser ces différences de façon univoque :

⇒ Existe-t-il une différence dans l'interprétation des résultats des glycémies capillaires et une exigence plus ou moins stricte par rapport aux valeurs conduisant à l'instauration du traitement ?

⇒ Les pratiques diététiques, quelque peu différentes pour ce qui est de la ration glucidique (40 % de la ration énergétique totale dans notre étude contre 50 % minimum dans l'étude **DIAGEST**), pourraient-elles influencer le recours plus ou moins fréquent à l'insulinothérapie ? Cela est fort possible : si l'on considère en parallèle les résultats de l'équipe américaine de *Jovanovic* [151], on constate que sous traitement diététique comprenant une ration quotidienne composée avec seulement 40 % d'hydrates de carbone, 75 à 80 % des patientes atteignent l'euglycémie, et 20 à 25 % nécessitent une insulinothérapie (soit des résultats voisins des nôtres).

L'effet conjugué de ces éléments est probable et il reste ensuite à apprécier le retentissement éventuel sur la survenue des complications périnatales.

## **b-2 Discussion des critères pour l'indication d'insulinothérapie :**

Compte tenu du fait que le recours à l'insulinothérapie correspond tout de même à la mise en place d'une thérapeutique assez lourde aussi bien pour la patiente, de par les contraintes que ce traitement impose, que pour l'équipe médicale, des propositions ont été faites afin de mieux cibler ses indications.

L'intérêt de la mesure des paramètres biométriques fœtaux (périmètre abdominal), couplée aux contrôles glycémiques classiques, a été évalué par *Buchanan* [187] en 1994 au cours d'une étude prospective randomisée. Le schéma de surveillance et de traitement suivant pourrait être retenu d'après ses conclusions :

Patientes atteintes de diabète gestationnel contrôlées par les mesures diététiques et l'activité physique :

- surveillance de la glycémie veineuse à jeun tous les 15 jours :
  - ⇒ Si la glycémie à jeun est supérieure à 1,05 g/L entre 29 et 33 semaines d'aménorrhée (SA), l'insulinothérapie est instaurée,
  - ⇒ Si elle reste inférieure à 1,05 g/L, la décision thérapeutique repose sur les résultats de la biométrie fœtale et en particulier du périmètre abdominal :
    - ❖ Si les mesures sont inférieures au 70<sup>ème</sup> percentile, la surveillance glycémique est poursuivie tous les 15 jours et le traitement n'est pas modifié,
    - ❖ Si la biométrie est supérieure au 70<sup>ème</sup> percentile, l'insulinothérapie est débutée.

Cette idée de coupler les surveillances glycémiques aux paramètres biométriques fœtaux, pour affiner la stratégie thérapeutique, paraît séduisante. Il faut toutefois rappeler que sa mise en pratique pourrait se heurter aux limites actuelles de la technique échographique appliquée à la détection de la macrosomie.

## **c) Complications maternelles et périnatales :**

### **c-1 Complications maternelles :**

#### **c11 HTA gravidique :**

Nos données sont tout à fait concordantes avec celles de la littérature qui retrouvent également une fréquence supérieure de l'HTA gravidique, chez les femmes enceintes présentant un trouble de la glycorégulation, quel que soit son degré (diabète gestationnel mais aussi hyperglycémie modérée) et malgré la prise en charge thérapeutique spécifique de ce diabète. *Goldman et al.* par exemple [62] ont retrouvé dans leur série, 15,3 % d'HTA gravidique chez 150 femmes traitées pour diabète gestationnel, contre seulement 7,2 % chez 305 témoins appariés. Les autres études sont citées en Partie 2, Chapitre II- 1/ Conséquences maternelles. Dans notre étude cependant, la différence de fréquence observée entre les deux groupes n'atteint pas le seuil significatif.

Il faut noter de plus que les autres facteurs de risque d'HTA gravidique (obésité, âge maternel), identifiés dans des proportions bien supérieures chez les 15 patientes diabétiques de notre étude qui ont présenté cette complication, interviennent probablement comme facteurs confondants limitant les bénéfices du traitement spécifique du diabète gestationnel.

La fréquence de l'HTA gravidique dans le groupe H (proche de celle du groupe D et même supérieure) illustre le fait que ces patientes sont exposées aux mêmes complications que les femmes dont les anomalies glycémiques sont plus marquées, et renforce la conviction en faveur d'un continuum de risque lié au niveau d'hyperglycémie noté à l'HGPO (*Sermer* [68]).

Cette constatation vient rappeler que ces patientes doivent être dépistées tôt, bénéficier d'une prise en charge de leur troubles glycémiques et d'une surveillance clinique attentive, puisqu'un accroissement de fréquence des accès hypertensifs persiste manifestement malgré les efforts de contrôle glycémique.

#### **c12 Prise pondérale excessive :**

Les données constatent que la prise pondérale reste excessive chez une femme sur quatre dans les groupes D et H et viennent ainsi moduler les bons résultats qui avaient été notés dans les caractéristiques générales indiquant une prise pondérale moyenne inférieure dans ces deux groupes (respectivement + 10,4 kg et + 9,2 kg), par rapport au groupe T (+12,1 kg).

Nous avons vu que la prise pondérale excessive se définissait par rapport à l'IMC pré-gravidique. Cela signifie donc que la limitation de prise pondérale obtenue par la prise en charge diététique n'est pas encore suffisante pour compenser l'excès pondéral initial qui était plus fréquemment observé dans le groupe D surtout, et H également.

### **c-2 Complications périnatales :**

#### **c21 Remarques générales :**

Le poids moyen de naissance est apparu croissant du groupe T au groupe D, avec une différence à la limite de significativité. L'existence d'une corrélation entre le poids du nouveau-né et celui de la mère est notre première hypothèse. En effet, comme nous l'avons

vu, le poids maternel moyen était déjà plus élevé de 5 kg chez les femmes du groupe D comparées à celles du groupe T. Toutefois, la recherche d'une telle corrélation s'est avérée négative dans les groupes D et H (valeur de  $p$  respectivement égale à 0,49 et 0,71), et à la limite de significativité ( $p = 0,07$ ) dans le groupe T.

Les données de la littérature notamment chez les Indiens Pima, ont établi que le poids de naissance des enfants de mère diabétique avait tendance à être plus élevé (pour toutes les raisons déjà évoquées, au premier rang desquelles l'hyperinsulinisme fœtal réactionnel in utero), et ceci indépendamment du poids maternel. Nos résultats apparaissent ainsi conformes à ces données, pour ce qui concerne la non corrélation entre poids maternel et poids de naissance de l'enfant. Ils diffèrent en revanche par l'absence d'augmentation significative du poids du bébé chez les diabétiques de notre série, comparées aux témoins.

## **c22 Comparaison des complications observées dans les groupes T et D :**

Un certain nombre d'informations intéressantes résultent de la comparaison de ces groupes :

- **Tout d'abord l'absence de différence significative pour ce qui concerne le taux de macrosomie** ( $n = 19$  soit 5,5 % chez les témoins et  $n = 6$  soit 7,7 % chez les femmes avec diabète gestationnel).

Cette donnée apporte une réponse clé à l'une des interrogations principales qui a conduit à la réalisation de notre enquête, à **savoir que le taux macrosomie fœtale, complication la plus significative du diabète gestationnel, est comparable dans notre population traitée, à celle de la population témoin.**

Dans la littérature, les résultats de diverses études ont estimé le taux de macrosomie entre 20 et 30 % des nouveaux-nés en cas de diabète gestationnel non traité. Ils ont démontré les effets favorables de la normalisation glycémique maternelle, conduisant à une réduction de ces pourcentages par rapport aux groupes témoins, allant parfois jusqu'à l'obtention d'une différence non significative (*Langer 1998 [188]*).

Il est intéressant de rappeler dans notre série, que le seul cas de diabète gestationnel non traité car diagnostiqué à l'accouchement, s'est précisément compliqué de la naissance d'un enfant macrosome pesant 4450 g, c'est-à-dire le poids maximal observé chez les macrosomes de notre étude.

**L'exclusion de ce cas réduit d'ailleurs encore le taux de macrosomie réel à 6,4 % dans la population des femmes du groupe D traitées.**

Ce résultat à lui seul, ne peut qu'encourager à la poursuite des pratiques mises en place qui restent elles-mêmes comme nous l'avons vu, encore améliorables.

Plusieurs points sont à retenir :

- L'obtention de résultats comparables à plusieurs données de la littérature concernant des études d'échantillons de même taille et utilisant les mêmes définitions de la macrosomie, avec le même objectif de comparaison d'une population témoin à une population de diabètes gestationnels traités *Weiner* en 1988, puis *Goldman* en 1991 et *Greco* en 1994, concluent à la non significativité de la différence de fréquence pour la macrosomie fœtale entre ces 2

groupes. L'ensemble des données est rassemblé sous forme de tableau en annexe (Document 1), ainsi que les références bibliographiques qui s'y rapportent.

- Les effets de la prise en charge dite "intensifiée" du diabète gestationnel, associant 6 contrôles glycémiques capillaires par jour, suivi rapproché des résultats et instauration sans retard de l'insulinothérapie semblent porter leurs fruits et nous observons dans notre population, les mêmes avantages de cette pratique que ceux décrits par *Roversi* [99] et *Langer* [84], en terme de prévention de la macrosomie fœtale.

➤ **Concernant le mode d'accouchement**, deux éléments sont à souligner :

① Le taux de césarienne identique dans les 2 groupes (19,5 % groupe T, versus 25,5 %), alors que dans la littérature, ce taux est souvent significativement augmenté en cas de diabète gestationnel (cf Chap.II - Paragraphe 1/ Conséquences maternelles).

- Il faut tout d'abord souligner que le taux de césariennes chez les témoins est déjà relativement élevé par rapport aux résultats d'autres centres (dans l'étude **DIAGEST** par exemple, le taux de césariennes chez les témoins n'est que de 10 %), ce qui indique des pratiques différentes d'un centre à l'autre, pour ce qui concerne le choix du mode d'accouchement par les obstétriciens.

- Plusieurs corrélations indépendantes ont été établies dans les différentes études citées, notamment entre accouchement par césarienne et HTA gravidique d'une part et macrosomie d'autre part (étude **DIAGEST**), entre accouchement par césarienne et degré d'hyperglycémie à l'HGPO et entre accouchement par césarienne et valeur de la glycémie à l'HGPO (*Sermer* [68], *Moses* [70]).

Bien que n'ayant pas étudié ce paramètre en analyse multivariée, nous pouvons toutefois émettre l'hypothèse que la non augmentation du taux de césariennes dans le groupe D, pourrait être la conséquence de la réduction jusqu'à la non significativité du taux de macrosomie entre les 2 groupes.

Elle pourrait également constituer un reflet indirect du bon contrôle glycémique obtenu pendant la grossesse, la forte corrélation entre ces deux éléments paraissant clairement établie.

En tout cas, ces résultats vont à l'encontre d'un effet inducteur de la connaissance du diabète gestationnel dans la décision de césarienne, qui a été rapporté par certains auteurs (*Tchobroutsky* [72]).

② La fréquence des accouchements déclenchés apparaît en revanche 2 fois plus importante dans le groupe D, atteignant une proportion voisine de 1 sur 2, et très significativement différente du groupe T.

Ceci est probablement l'effet d'une politique de prévention des complications obstétricales redoutées dans cette population.

D'autres équipes comme celles de *Hod* (1998 [189]), ont justement testé l'effet d'une telle pratique associée au strict contrôle des glycémies capillaires pendant la grossesse, sur les principales complications telles que macrosomie et accouchement par césarienne. Leur étude incluait 80000 patientes sur une période de 18 ans et les données obtenues ont permis de comparer les différents paramètres avant et après la mise en place de leur protocole (décision de déclenchement à 38 SA pour toutes les patientes chez lesquelles la macrosomie fœtale était suspectée selon les critères échographiques [estimation pondérale > 90<sup>ème</sup> percentile]).

La conclusion était que cette politique de déclenchement du travail, associée à un strict contrôle glycémique (objectif de glycémie à jeun  $\leq 0,95$  g/L et glycémie postprandiale  $\leq 1,20$  g/L) permet de réduire significativement la macrosomie fœtale et ses complications (dystocie des épaules), sans toutefois conduire à la diminution attendue du taux d'accouchement par césarienne (réduction non significative de 20,6 à 17,8 %).

#### ➤ **Traumatismes obstétricaux :**

**Deux cas ont été observés dans le groupe T** (1 dystocie des épaules et une fracture de clavicule), **et 1 cas dans le groupe D** (dystocie des épaules). Toujours dans le groupe D, un accouchement a nécessité d'employer la manœuvre de Mac Roberts visant à réduire la fréquence des elongations du plexus brachial et des fractures de clavicule, en diminuant la force de traction exercée sur les épaules.

Dans le groupe D, les nouveaux-nés concernés n'étaient pas macrosomes (poids de naissance  $< 4000$  g et  $< 90^{\text{ème}}$  percentile), dans le groupe T, les 2 avaient un poids de naissance  $>90^{\text{ème}}$  percentile mais un seul un poids  $>4000$  g.

Il faut préciser que ces complications chez les nouveaux-nés apparaissent statistiquement de plus en plus fréquentes au fur et à mesure que le poids de naissance augmente, mais encore davantage lorsque le poids de naissance dépasse 4500 g (*Gonen 1996 [190]* ce qui n'était le cas chez aucun des enfants des 2 groupes).

#### ➤ **Autres complications :**

La plupart réalisant elles-mêmes plutôt des complications de la macrosomie fœtale, (et de l'accouchement par césarienne et de la prématurité pour la détresse respiratoire), il ne paraît pas surprenant que leurs taux ne soient pas significativement différents de ceux obtenus chez les témoins de notre série.

Pour ce qui concerne les paramètres métaboliques, seule la glycémie capillaire à la naissance a été comparée. Elle n'est pas apparue significativement différente entre les deux groupes D et T.

Le résultat de 11,4 % pour le groupe D, semble se situer dans les moyennes indiquées dans la littérature, les données variant assez largement selon les études, en fonction de la définition biologique et/ ou clinique, de la confirmation ou non du laboratoire, et des performances des lecteurs de glycémie (5,1 % pour *Hod [91]* et 28 % pour *Ogata [93]*).

Aucune hypoglycémie symptomatique n'a été signalée dans les observations.

### **c23 Particularités du groupe H :**

❶ La première observation concerne le pourcentage de macrosomes : en effet, un facteur maternel connu comme cause indépendante de macrosomie, est apparu significativement différent entre le groupe T et H. Il s'agit de l'âge moyen qui était de 28,12 ans dans le groupe T versus 30,83 dans le groupe H, ce qui donnait pour **p une valeur de 0,02**.

Après ajustement sur ce facteur, le taux de macrosomie dans le groupe H apparaît réduit de 2 à 3 points (de 14,3 à environ 12 %), ce qui rapproche la fréquence observée dans ce groupe de celle des deux autres.

❷ La seconde remarque est que l'augmentation de fréquence des complications autres que la macrosomie apparaît pas liée à la surreprésentation de la macrosomie, comme nous aurions pu l'imaginer.

En effet, en reprenant au sein du groupe H, le sous-groupe des nouveaux-nés macrosomes (n = 5), nous avons constaté que les principales complications (césarienne, souffrance fœtale, détresse respiratoire et transfert en réanimation) apparaissaient plutôt en plus faible proportion chez les macrosomes que dans le reste du groupe :

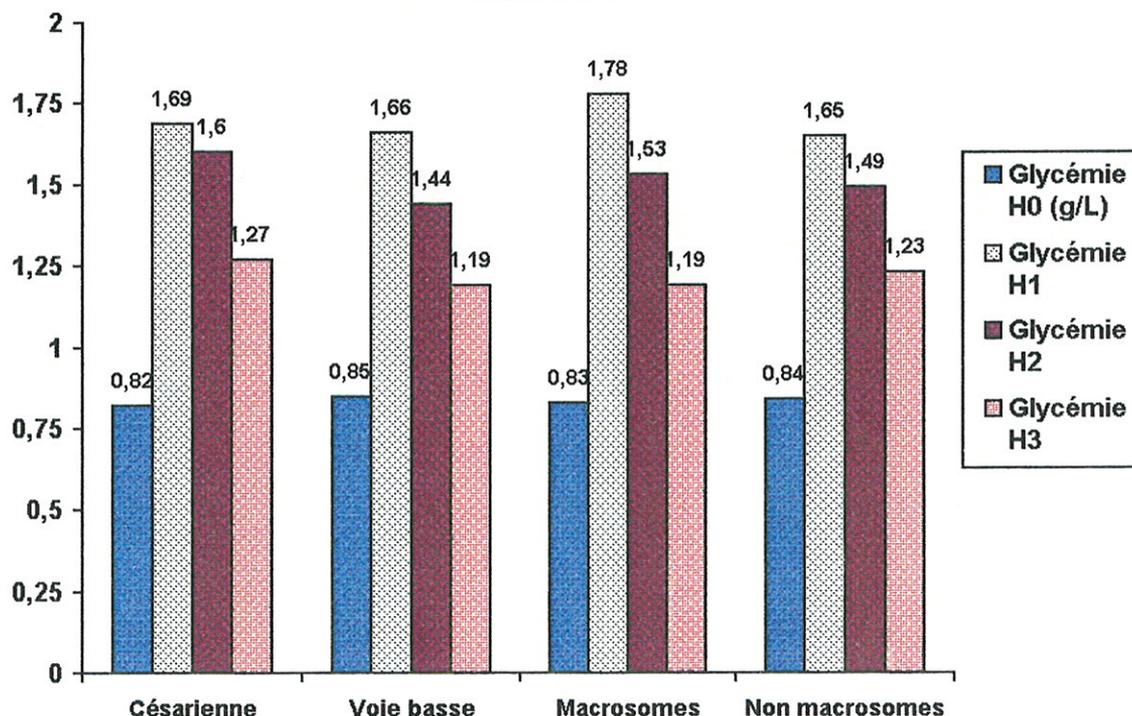
- une seule césarienne chez les macrosomes (20 %) versus 13 pour les non macrosomes (43,3 %)
- aucun cas de souffrance fœtale (0 %) versus 6 pour les non macrosomes (20 %)
- un cas de détresse respiratoire (20 %) versus 6 pour les non macrosomes (20 % également)
- un cas de transfert en réanimation (20 %) versus 4 (13,3 %) pour les non macrosomes, mais il s'avère que le motif du transfert était sans rapport avec la macrosomie ni le diabète gestationnel, puisqu'il s'agissait d'une surveillance du nourrisson suite au mode d'anesthésie utilisé pendant l'accouchement.

⇒ Ces constatations ont donc conduit à incriminer le fruit du hasard comme pouvant être responsable de cette relative augmentation de fréquence des complications néonatales dans ce groupe H, d'autant que nous n'avons pu identifier d'autres éléments qui auraient été susceptibles d'influencer ces différences, notamment au niveau du suivi diabétologique.

Néanmoins, on peut s'interroger, au moins pour ce qui est des accouchements par césarienne, et de la macrosomie, pour savoir si l'augmentation de leur fréquence ne serait pas le marqueur de leur corrélation indépendante à l'hyperglycémie maternelle à l'HGPO, comme cela a déjà été évoqué (*Sermer [68], Langer [101], Lindsay [102]*).

Nous avons en tous cas observé une élévation des valeurs moyennes des glycémies à l'HGPO chez les patientes de ce groupe ayant accouché par césarienne d'une part, et chez celles ayant donné naissance à un enfant macrosome d'autre part. Les résultats sont présentés sur le graphique suivant. Les différences les plus sensibles sont notées dans les deux cas, pour les valeurs à H2 et H3 :

**Graphique 7 : Valeurs des glycémies à l'HGPO chez les femmes du groupe H, selon le mode d'accouchement et l'existence ou non d'une macrosomie**



### En conclusion :

L'ensemble de ces données plaiderait donc en faveur de la thèse du "continuum glycémique", en illustrant le fait que certaines complications néonatales apparaissent dès le stade d'hyperglycémie modérée. Cette notion, déjà évoquée dans le paragraphe consacré à la macrosomie fœtale dans le Chapitre II de la Partie 1, est confirmée par un certain nombre d'études dont les résultats sont reproduits dans le Document 2 en annexe .

### **c24 Discussion concernant les modalités d'accouchement :**

Les principes admis en France concernant les modalités de l'accouchement en cas de diabète gestationnel sont rappelés ci-dessous :

-Il est convenu que chez les femmes en euglycémie (que ce soit sous mesures diététiques ou sous insulinothérapie) et ne présentant pas de complications jusqu'à l'accouchement, ses modalités ne diffèrent pas de celles des femmes non diabétiques.

-Le diabète gestationnel ne doit pas constituer à lui seul une indication de césarienne.

-La question du déclenchement de l'accouchement, sauf complication surajoutée et mettant en jeu le pronostic materno-fœtal (pré-éclampsie, signes de souffrance fœtale tels qu'une anomalie du rythme cardiaque), ne doit intervenir qu'après 38 SA révolues. La réponse à cette interrogation n'est pas tranchée et plusieurs conduites peuvent s'envisager :

- certains, s'appuyant sur les résultats d'études randomisées, préfèrent opter pour le déclenchement sans attendre le terme de la grossesse, cette attitude semblant augmenter le risque de macrosomie, sans pour autant diminuer celui de césarienne (*Kjos 1993 [191]*).
- cependant, en l'absence de complication materno-fœtale et sous condition d'un bon équilibre glycémique maternelle, il n'y a pas d'indication formelle à cette stratégie de déclenchement avant terme, et d'autres obstétriciens ne l'appliquent pas systématiquement.

-En cas de suspicion clinique et / ou échographique de macrosomie fœtale, la décision de la voie d'accouchement est parfois délicate, compliquée par le fait que le diagnostic de certitude échographique n'est pas possible. Or, l'existence d'une macrosomie expose les nouveaux-nés de mère diabétique à un risque supplémentaire de dystocie des épaules par rapport aux macrosomes de mère non diabétique, compte-tenu de la répartition scapulo-tronculaire préférentielle des graisses chez eux (alors que leur croissance osseuse n'est pas modifiée) (*Modanlou 1982 [192]*).

Dans cette, situation, il peut être proposé, après un contrôle radiopelvimétrique souhaitable :

- soit une césarienne de principe si le poids fœtal est estimé  $>$  à 4250 g (*Langer 1991 [86]*), ou 4500 g (*Recommandations françaises du CNGOF 1996 [175]*)
- soit un déclenchement dès 38 SA pour certains (*Conway 1996 [193]*) ou dans la 39<sup>ème</sup> semaine (*CNGOF*).

En conclusion, les données sur les conduites obstétricales observées pour notre population en cas de diabète gestationnel, nous ont paru s'inscrire dans la conformité des pratiques recommandées et communément employées en France.

#### **d) Synthèse et propositions :**

Au terme de l'analyse des résultats de notre étude, un certain nombre de conclusions et d'enseignements peuvent être dégagés :

① Ils concernent en premier lieu l'évaluation qualitative de la mise en application des procédures choisies, aussi bien pour le dépistage-diagnostic (dépistage systématique), la prise en charge diabétologique (dite "intensive" ou "optimisée") et également obstétricale en fin de grossesse.

Le respect des protocoles établis selon les recommandations françaises, est apparu globalement satisfaisant, bien que certains points restent encore améliorables.

② En second lieu, il s'agit de l'identification des caractéristiques de la population étudiée.

Ainsi, les facteurs de risque classiques du diabète gestationnel apparaissent effectivement surreprésentés chez les patientes atteintes de diabète gestationnel, et également chez celles présentant une hyperglycémie modérée, comparées aux femmes témoins de l'étude. Pour ce qui est du facteur ethnique, les particularités raciales propres aux populations d'Europe occidentale sont retrouvées, à savoir une proportion assez importante de femmes d'origine arabe, alors que les autres populations raciales classiquement à haut risque de diabète gestationnel restent très minoritaires.

③ Pour ce qui est de la prévalence du diabète gestationnel, proche de 4 % dans notre série, elle s'avère du même ordre que celle retrouvée dans des études comparables, telle l'étude **DIAGEST** (prévalence de 6,1 % pour le diabète gestationnel), avec une prévalence plutôt inférieure (1,7 %) pour ce qui est de l'hyperglycémie modérée (5,0 % dans l'étude **DIAGEST**).

④ A l'interrogation principale ayant constitué le fil conducteur de notre travail : "la stratégie que nous avons choisie pour le dépistage et la prise en charge du diabète gestationnel est-elle performante ?", la réponse est affirmative.

En effet, notre démarche s'est montrée efficace sur la prévention des complications périnatales du diabète gestationnel, jugée sur des critères objectifs : réduction du taux de macrosomie fœtale et, par probable voie de conséquence, du taux de césarienne, qui deviennent non significativement différents de ceux du groupe témoin. Les mêmes constatations sont observées pour la plupart des autres indicateurs tels que le taux de prématurité, de transfert en service de réanimation pédiatrique, de détresse respiratoire, de souffrance fœtale, et d'hypoglycémies néonatales.

⑤ Enfin, cette étude a conduit à l'individualisation d'un groupe particulier, celui des femmes ayant une hyperglycémie modérée, dans lequel nous avons observé une fréquence un peu plus élevée des complications par rapport au groupe témoin, sans pouvoir évaluer la significativité de la différence, compte-tenu du plus faible nombre de patientes dans ce groupe.

Ces constatations amènent toutefois à rapprocher ces femmes de celles atteintes de diabète gestationnel, sur le plan du risque accru de complications à court terme.

Ces résultats viennent s'inscrire dans le courant de pensée qui plaide pour l'existence d'un continuum de risque lié au niveau d'hyperglycémie maternelle.

Sur le plan pratique, la poursuite du dépistage et de la prise en charge de ces patientes semble donc devoir s'imposer.

Comme élément de synthèse, les résultats de deux études auxquelles nous nous sommes référées sont rappelés dans le tableau récapitulatif suivant (tableau 16). La première a été conduite en Californie de 1985 à 1992 par *Jovanovic et al.* [194] (analyse des effets produits par la mise en route de pratiques assez proches de celles que nous avons testées), l'autre en France de 1991 à 1994 par le groupe *DIAGEST* [3] (étude prospective multicentrique évaluant le même type de pratique, après avoir observé, dans une première phase, "l'histoire naturelle" du diabète gestationnel, c'est-à-dire la survenue des complications materno-fœtales en l'absence de toute politique d'intervention particulière et systématique).

**Tableau 16**

	<b>JOVANOVIC 1992</b>	<b>DIAGEST 1994</b>	<b>Notre étude 2000</b>
Dépistage	Systématique	Systématique	Systématique
Valeur seuil du test de O'Sullivan en g/L	1,40	1,30	1,30
Test diagnostique	Aucun	HGPO 100 g (Carpenter Coustan)	HGPO 100 g (Carpenter Coustan)
Diététique : ration glucidique en % de la ration énergétique / j.	40 %	≥ 50 %	≈ 40 %
Critères d'insulinothérapie (Dextros en g/L)	> 0,90 à jeun et/ou > 1,20 2 heures post prandial	> 0,95 à jeun et/ou > 1,20 2 heures post prandial	> 0,95 à jeun et/ou > 1,20 2 heures post prandial
Pourcentage de patientes insulínées	20 à 25	43	25
Complications = macrosomie	7 % (avant = 18 %)	15,9 % (avant = 22,9 %)	6,4 %
Complications = césarienne	20 % (avant = 30 %)	19,2 %	25,5 %

**Nous retenons les propositions suivantes, pour améliorer ces résultats :**

- ❶ Poursuite du dépistage universel.
- ❷ Maintien de la procédure diagnostique en deux étapes.
- ❸ Maintien de la valeur seuil à 1,30 g/L pour le test de dépistage.
- ❹ Respect des délais pour le test de dépistage selon les schéma de procédure indiqué dans la description de notre étude et amélioration des délais entre dépistage, diagnostic et prise en charge, ceci passant par des aménagements pratiques (remise des ordonnances à la consultation de 24 SA, communication téléphonique, plutôt que courrier...).
- ❺ Dépistage précoce à mettre réellement en place, en considérant en plus des facteurs de risque classiques, la multiparité et le facteur ethnique.

⑥ Respect attentif de la procédure de manière à permettre la prise en charge la plus précoce possible.

⑦ Considérer la fin de la 33<sup>ème</sup> semaine comme période charnière pour la décision d'un 3<sup>ème</sup> test (si le précédent avait une valeur limite et/ou s'il existe des facteurs de risque) ou bien d'une HGPO à 100 g. Préférer également l'HGPO à 100 g au cas où des signes échographiques font suspecter un diabète gestationnel avant 34 SA.

⑧ Elargir la ration glucidique à environ 45 % de l'apport énergétique quotidien de façon à ne pas descendre au-dessous de 200 g d'hydrates de carbone par jour. Toutefois, une ration supérieure à 50 % pourrait avoir pour effet un moins bon équilibre glycémique post-prandial et donc un recours plus fréquent à l'insulinothérapie. En conséquence, veiller à la répartition de la ration quotidienne en trois repas et deux ou trois collations.

⑨ Réduire davantage la ration énergétique chez les femmes ayant une prise pondérale excessive, qui restent encore en proportion de une sur quatre dans les groupes D et H de l'étude (précisons ici que les femmes témoins de l'étude qui présentaient une prise pondérale excessive étaient toutes invitées à consulter la diététicienne du service de Gynécologie).

⑩ Eventuellement réduire le nombre de contrôles glycémiques quotidiens à quatre (le matin à jeun puis 2 heures après chaque repas), afin d'alléger les contraintes des patientes et dans la mesure où cette pratique a été évaluée satisfaisante en terme de rapport coût/bénéfice (*Kitzmilller* [170]).

## 2/ Perspectives :

### a) Sur la scène internationale :

#### a-1 Stratégie diagnostique :

Un espoir repose actuellement sur la mise en route de l'étude *HAPO* (Hyperglycemic Adverse Pregnancy Outcome), qui résulte d'un effort certain de standardisation des procédures diagnostiques. Il s'agit d'une étude internationale multicentrique (16 centres en janvier 2001, 10 pays), randomisée, prospective avec un suivi de 5 ans, et menée en double aveugle. Son protocole a été présenté par *Hod* à la réunion européenne "Postgraduate EASD" en mai 2000, puis par *Metzger* à Mexico en novembre 2000 au 17<sup>ème</sup> congrès de l'*IDF* (International Diabetes Federation).

➤ Le premier objectif est de tenter de déterminer la ou les valeurs seuils permettant d'anticiper de la façon la plus précise, la survenue des complications materno-fœtales à court terme. Pour cela, les effets de l'hyperglycémie chronique (restant inférieure à 2 g/L) doivent être analysés chez 25000 femmes enceintes en terme de retentissement materno-fœtal.

➤ Le second objectif est la validation de la stratégie diagnostique en une étape avec le recours à l'HGPO à 75 g, par comparaison à la procédure en deux temps (dépistage puis diagnostic) utilisant l'HGPO à 100 g. L'HGPO à 75 g est réalisée entre 24 et 32 SA et la levée de l'aveugle prévue seulement pour les valeurs suivantes de glycémie : > 1,05 g/L à jeun et > 2 g/L à 2 heures. Un nouveau contrôle glycémique doit avoir lieu entre 34 et 37 SA avec levée de l'aveugle si la glycémie est supérieure à 1,6 g/L.

La prise en charge obstétricale et périnatale reste habituelle. Le mode d'accouchement est laissé à l'appréciation de l'obstétricien. Les mesures de la glycémie et du peptide C du nouveau-né au sang du cordon sont prévues.

➤ Les résultats de cette étude devraient être disponibles en 2003 et suscitent un vif intérêt de la communauté spécialiste internationale.

## a-2 Perspectives thérapeutiques :

### ① Insuline Lispro :

Des résultats prometteurs ont été obtenus par l'équipe de *Jovanovic (1999 [195])* qui a eu recours à l'insuline Lispro, nouvel analogue rapide de l'insuline humaine, utilisée en remplacement de l'insuline d'action rapide.

L'action de la Lispro (insuline humaine modifiée par inversion de LysB28 et ProB29) s'exerce plus rapidement et plus brièvement au moment de l'ascension glycémique post-prandiale. L'étude de Jovanovic a obtenu des résultats équivalents à ceux observés sous insuline classique d'action rapide (même effet sur l'équilibre glycémique et sur les complications fœtales). Le rôle immunogène redouté par certains n'a pas été retrouvé.

La cinétique d'action de cette nouvelle insuline semble s'ajuster au mieux aux particularités du profil glycémique des patientes, c'est pourquoi ce choix thérapeutique apparaît judicieux.

Toutefois, plusieurs objections ont apporté un bémol à l'espoir placé par ses défenseurs dans cette nouvelle thérapeutique. Deux cas de malformations mineures ont été rapportés chez des enfants dont la mère avait reçu de l'insuline Lispro pendant la grossesse, et son rôle a également été suspecté dans l'aggravation de la rétinopathie diabétique au cours de la grossesse. Devant ces réserves et dans l'attente d'assurances supplémentaires, cet analogue de l'insuline n'a pas reçu jusqu'à présent d'autorisation de mise sur le marché en France.

### ② Sulfamide hypoglycémiant à la place de l'insuline :

Les hypoglycémiant oraux sont classiquement exclus des options thérapeutiques du fait de leur passage transplacentaire et de leur tératogénicité démontrée chez l'animal comme chez l'homme.

Il a notamment été constaté une augmentation de certaines malformations mineures (malformations des oreilles) chez les enfants de femmes mexicaines enceintes traitées par sulfamides hypoglycémiant de 1<sup>ère</sup> génération (*Piacquadio 1991 [196]*), sulfamides connus également pour favoriser les hypoglycémies néonatales, et la macrosomie fœtale en majorant l'hyperinsulinisme.

Récemment, une étude randomisée menée chez 404 femmes américaines atteintes de diabète gestationnel (*Langer 2000 [197]*) a cherché à comparer efficacité et inconvénients, d'un traitement par insuline d'une part et glyburide d'autre part, ce sulfamide ayant été choisi en raison de son très faible passage transplacentaire. Ces patientes se trouvaient en échec thérapeutique sous diététique seule et ont reçu l'un des deux traitements hypoglycémiant à partir du second ou du troisième trimestre de leur grossesse. Les résultats suivants ont été observés :

➤ une efficacité comparable des deux traitements pour le maintien de l'équilibre glycémique, la prévention de la macrosomie fœtale et des autres complications néonatales. Seules 4 % des patientes sous glyburide ont nécessité une insulinothérapie pour efficacité insuffisante du sulfamide.

➤ en terme de confort de vie, les patientes sous traitement oral étaient plus satisfaites et ont même présenté moins d'hypoglycémies que les femmes insulinothérapeutées.

Le choix d'un sulfamide hypoglycémiant à la place de l'insuline apparaît comme une alternative novatrice ou tout du moins redevenue d'actualité. La simplicité d'emploi alliée à l'efficacité thérapeutique sont déjà de sérieux atouts auxquels il faudrait ajouter la sécurité d'utilisation qui mérite encore, compte tenu des éléments passés, d'être réaffirmée avant de soulever un d'enthousiasme prématuré.

#### **b) Perspectives en prolongement de notre travail :**

Au terme de cette première évaluation de nos pratiques et après confirmation de leurs effets favorables sur le devenir périnatal des nouveaux-nés dont la mère a présenté des anomalies de la tolérance glucidique pendant la grossesse, plusieurs orientations pourraient être envisagées en prolongement de ce travail, afin de concrétiser un projet à plus long terme, dont cette étude réalise la première étape.

① Pour ce qui concerne le dépistage tout d'abord, l'alternative de la glycémie à jeun proposée récemment dans la littérature (*Perucchini 1999 [132]*) nous paraît particulièrement intéressante. La démonstration d'une étroite corrélation, pour une valeur seuil déterminée, entre les résultats glycémiques au test de dépistage et la glycémie à jeun, rend l'idée de cette pratique séduisante d'autant que ses avantages, mis en avant par les auteurs, sont nombreux au premier rang desquels la simplicité de réalisation, et également praticité, bonne tolérance, faible coût, fiabilité et reproductibilité.

La systématisation de cette pratique, permettrait de supprimer un test de charge glucosé, en ne conservant que l'HGPO diagnostique, et de réduire ainsi les contraintes à un seul test pour chaque patiente. Le dosage de glycémie à jeun pourrait, par exemple, être proposé dans le bilan sanguin de suivi de la grossesse à partir de la 20<sup>ème</sup> semaine puis renouvelé vers 28 et 34 SA pour toutes les patientes.

La question de la valeur seuil la plus appropriée reste à déterminer, car le principal inconvénient du choix d'une valeur basse offrant une sensibilité de 100 % (0,80 g/L), est l'augmentation importante du nombre d'HGPO qu'il conduirait à réaliser (65 %), avec comme corollaire, un grand nombre de faux positifs (55 %).

Dans notre étude pourtant, il apparaît que cette valeur seuil de 0,80 g/L serait adaptée et discriminante, si l'on se réfère aux résultats des glycémies à jeun mentionnés sur les graphiques 5 et 7. Une concordance assez surprenante est en effet retrouvée avec les données de *Perruchini*, puisque la glycémie à jeun moyenne à l'HGPO est de 0,79 g/L chez les témoins, et devient supérieure à 0,80 g/L pour les patientes des groupes H et D (Graphique 5 p.82). De même sur le graphique 7 (p.111), la valeur moyenne de la glycémie à jeun reste supérieure à 0,80 g/L (entre 0,82 et 0,85 g/L) dans tous les sous-groupes du groupe H.

Quoi qu'il en soit, une étude préalable, évaluant de façon comparative le rapport coût / efficacité du test de O'Sullivan versus glycémie à jeun, dans notre population serait nécessaire.

② Un préalable indispensable à l'optimisation de la prise en charge des patientes est l'harmonisation des pratiques en matière de dépistage, entre les différents médecins pouvant être amenés à prescrire le test au cours du suivi de la grossesse et en dehors du cadre hospitalier (médecins généralistes, gynécologues libéraux).

Le renforcement de la collaboration, des échanges d'information entre les intervenants, la prescription détaillée, au laboratoire d'analyses, du test de charge glucosé souhaité (en mentionnant la quantité de glucose et les conditions de prélèvements), devraient permettre une meilleure coordination, dans le but recherché de standardisation des pratiques.

③ Enfin, les bénéfices réels de la prise en charge spécifique de la grossesse restent nous l'avons vu moins bien perceptibles à moyen et long terme, pour la patiente elle-même et pour sa descendance. Le prolongement de ce travail réside donc dans l'analyse des résultats du suivi de cette population, pour laquelle les risques métaboliques et cardio-vasculaires sont établis et nécessitent précisément une stratégie de prévention adaptée.

---

## CONCLUSION

Le diabète gestationnel apparaît comme un état pathologique de la grossesse dont les mécanismes physiopathologiques et les implications cliniques materno-fœtales, à court comme à plus long terme, sont clairement établis.

En revanche, plusieurs aspects restent discutés par les experts internationaux, pour ce qui concerne la question de son dépistage et de son diagnostic, dans l'attente de résultats de travaux multicentriques, qui devraient permettre la standardisation de leurs pratiques.

De façon pragmatique, l'interrogation des cliniciens se porte principalement sur les moyens de prise en charge les plus efficaces, dans un but de prévention du plus grand nombre de complications chez le plus grand nombre de patientes exposées. Des études maintenant nombreuses et concordantes, ont en effet démontré le rôle néfaste de l'hyperglycémie maternelle sur le devenir fœtal pendant la période de la grossesse. Elles ont établi des corrélations indépendantes, entre le niveau glycémique et la survenue des diverses complications materno-fœtales à court terme.

Notre travail s'est donné comme objectif d'évaluer l'efficacité d'une stratégie choisie, de dépistage et de prise en charge spécifique des troubles de la glycorégulation survenant pendant la grossesse. La plupart des tendances observées auparavant dans des études utilisant les mêmes pratiques, sont retrouvées dans l'analyse de nos résultats. En premier lieu, une prévalence de 3,9 % pour le diabète gestationnel, devant faire considérer le problème en terme de santé publique, compte-tenu des enjeux que représente son diagnostic. Le dépistage systématique ne saurait être remis en cause, même si, dans notre population, les conséquences d'un dépistage plus ciblé seraient restées limitées. L'étude de moyens de dépistage plus simples et moins contraignants proposée par certains, tels que la glycémie à jeun, paraît intéressante et mérite d'être comparée aux méthodes classiques.

Dans notre étude, la prise en charge de cette affection, a combiné suivi diabétologique précoce, intensifié (avec comme objectif prioritaire, la restauration et le maintien de l'euglycémie maternelle) et sur le plan obstétrical, une politique interventionniste mesurée (accouchement déclenché au terme de 38 SA révolues). Ces mesures ont permis de réduire la morbidité materno-fœtale à celle de la population témoin, pour la plupart des indicateurs : HTA gravidique, macrosomie, pratique des césariennes, prématurité, souffrance fœtale, détresse respiratoire, hypoglycémie néonatale...

**En résumé, nous retiendrons que, quels que soient les moyens employés, c'est la précocité du diagnostic et de la prise en charge du diabète gestationnel, qui est le meilleur garant d'une grossesse menée à son terme, sans complication spécifique de cette affection.**

Il faut insister ici sur l'importance de la sensibilisation et de la collaboration des équipes médicales (médecin traitant, obstétricien de ville et hospitalier, diabétologue et pédiatre) mais aussi paramédicales obstétricales (sages-femmes, infirmières) et diabétologiques (infirmières, diététicienne), comme préalable indispensable à la réussite et à l'efficacité de la prévention des complications materno-fœtales à court terme.

De même, ce travail et ces échanges interdisciplinaires doivent contribuer à l'identification de cette population de mères et d'enfants, à risque élevé de complications métaboliques à plus long terme.

Chaque intervenant, dans le rôle qui lui est attribué auprès de la patiente au cours du suivi de la grossesse, doit avoir en mémoire cette double perspective s'inscrivant :

- à la fois dans le contexte du devenir immédiat, afin d'accompagner les patientes vers l'acceptation de leur état pathologique et d'améliorer leur compliance au traitement,
- mais aussi sur le long terme, la période de la grossesse devant constituer un moment privilégié d'information et de sensibilisation sur la nécessité d'un suivi médical ultérieur régulier, pour elles-mêmes et leur enfant.

-----

## BIBLIOGRAPHIE

- 1. METZGER B.E. and the Organizing Committee.**  
Third International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus : Summary and recommendations.  
Diabetes, 1991; 40 (2) : 197-201.
- 2. BERKOWITZ G.S., LAPINSKI R.H., WEIN R., LEE D.**  
Race/ethnicity and other risk factors for gestational diabetes.  
Am J Epidemiol, 1992; 135 : 965-973.
- 3. VERIER-MINE O., VAMBERGUE A., NUTTENS M.C., LEMAIRE C., GOEUSSE P., FONTAINE P.**  
First french large scale screening of gestational diabetes.  
Diabetologia, 1994; 37 : A 58
- 4. O'SULLIVAN J.B., MAHAN C.M.**  
Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy.  
Diabetes, 1964; 13 : 278-285.
- 5. O'SULLIVAN J.B.**  
Establishing criteria for gestational diabetes.  
Diabetes Care, 1980; 3 : 437-439.
- 6. LUCAS M.J., LOWE T.W., BOWE L., MC INTIRE D.D.**  
Class A1 gestational diabetes : a meaningful diagnosis ?  
Obstet Gynecol, 1993; 82 : 260-265.
- 7. FRASER D., WEITZMAN S., LEIBERMAN J.R., et al.**  
Gestational diabetes among Bedouins in Southern Israel : comparison of prevalence and neonatal outcomes with the jewish population.  
Acta Diabetol, 1994; 31 : 78-81.
- 8. JARRETT R.J.**  
Gestational diabetes : a non-entity ?  
BMJ, 1993; 306 : 37-38.
- 9. PENDERGRASS M., FAZIONI E., DEFRONZO R.A.**  
Non-insulin-dependant diabetes mellitus and gestational diabetes mellitus : same disease, other name ?  
Diabetes Review, 1995; 3 : 566-583.
- 10. HOD M., RABINERSON D., PELED Y.**  
Gestational diabetes mellitus : is it a clinical entity ?  
Diabetes Review, 1995; 3 : 602-613.

- 11. WEITZMAN S.**  
Dépistage du diabète gestationnel : le point de vue de l'épidémiologiste.  
In : Journées de diabétologie de l'Hôtel-Dieu 1997.  
Paris : Flammarion Médecine- Sciences, 1997-p.50-54.
- 12. O'SULLIVAN J.B., MAHAN C.M., CHARLES D., DANDROW R.V.**  
Screening criteria for high-risk gestational diabetic patients.  
Am J Obstet Gynecol, 1973; 116 : 895-900.
- 13. LESLUYES L., VIALETTES B.**  
Le diabète gestationnel.  
Diabetes Metab, 1996; 22 (5) : 359-363.
- 14. COUSINS L.**  
Insulin sensitivity in pregnancy.  
Diabetes, 1991; 40, (Suppl.2) : 39-43.
- 15. KÜHL C.**  
Insulin secretion and insulin resistance in pregnancy and gestational diabetes mellitus :  
implications for diagnosis and management.  
Diabetes, 1991; 40, (Suppl.2) : 18-24.
- 16. KÜHL C.**  
Etiology and pathogenesis of gestational diabetes.  
Diabetes Care, 1998; 21, (Suppl.2) : B19-B24.
- 17. HIRIIS-NIELSEN J., NIELSEN V., MOLSTED-PEDERSEN L., DECKERT T.**  
Effects of pregnancy hormones on pancreatic islets in organ culture.  
Acta Endocrinol (Copenh), 1986; 111 : 336-341.
- 18. KALKHOFF R.K., JACOBSON M., LEMPER D.**  
Progesterone, pregnancy and the augmented plasma insulin response.  
J Clin Endocrinol Metab, 1970; 31 : 24-30.
- 19. HO YUEN B., CANNON W., LEWIS J., et al.**  
A possible role for prolactin in the control of human chorionic gonadotropin and estrogen  
secretion by the fetoplacental unit.  
Am J Obstet Gynecol, 1980; 136 : 286-288.
- 20. MICHAELS R.L., SORENSON R.L., PARSONS J.A., SHERIDAN J.D.**  
Prolactin enhances cell-to-cell communication among beta-cells in pancreatic islets.  
Diabetes, 1987; 36 : 1098-1103.
- 21. KIM Y.J., FELIG P.**  
Plasma chorionic somatomammotropin levels during starvation in mild pregnancy.  
J Clin Endocrinol Metab, 1971; 32 : 864.

- 22.** BUCHANAN T.A., DORNHORST A.  
The metabolic stress of pregnancy.  
*In* : Diabetes and pregnancy : an international approach to diagnosis and management /  
Ed. by A. DORNHORST and D.R. HADDEN  
New-York : John Wiley and Sons Ltd, 1996 -p. 45-57.
- 23.** CLARK C.M., QIN C., AMERMAN B., et al.  
Gestational diabetes : should it be added to the syndrom of insulin resistance ?  
Diabetes Care, 1997; 20 (5) : 867-871.
- 24.** KAUTZKY-WILLER A., PRAGER R., WALDHAUSL W., et al.  
Pronounced insulin resistance and inadequate beta-cell secretion characterizes lean  
gestational diabetes during and after pregnancy.  
Diabetes Care, 1997; 20 (11) : 1717-1723.
- 25.** FESTA A., KRUGLUGER W., SHNAWA N., HOPMEIER P., HAFFNER S.M.,  
SCHERNTHANER G.  
Trp 64 Arg polymorphism of the beta 3-adrenergic receptor gene in pregnancy :  
association with mild gestational diabetes mellitus.  
J Clin Endocrinol Metab, 1999; 84 (5) :1695-1699.
- 26.** KÜHL C., HORNNES P.J.  
Endocrine pancreatic function in women with gestational diabetes.  
Acta Endocrinol (Copenh), 1986; 277 (Suppl.) : 19-23.
- 27.** SWINN R.A., WAREHAM N.J., GREGORY R., et al.  
Excessive secretion of insulin precursors characterizes and predicts gestational diabetes.  
Diabetes, 1995; 44 : 911-915.
- 28.** BUCHANAN T.A., CATALANO P.  
The pathogenesis of gestational diabetes mellitus : implications for diabetes after  
pregnancy.  
Diabetes Review, 1995; 3 : 584-601.
- 29.** FREINKEL N., METZGER B.E., PHELPS R.L., DOOLEY S.L., OGATA E.S.,  
RODVANY R., BELTON A.  
Gestational diabetes mellitus : heterogeneity of maternal age, weight, insulin secretion,  
HLA antigens, and islet cell antibodies and the impact of maternal metabolism on  
pancreatic beta-cell and somatic development in the offspring.  
Diabetes, 1995; 34 : 1-7.
- 30.** CATALANO P.M., TYZBIR E.D., SIMS E.A.  
Incidence and significance of islet cell antibodies in women with previous gestational  
diabetes.  
Diabetes Care, 1990; 13 : 478-483.
- 31.** GASPARO M., VAN ASSCHE F.A., GEPTS W., HOET J.J.  
The histology of the endocrine pancreas and the insulin content in the microdissected  
islets of foetal pancreas.  
Rev Fr Etude Clin Biol, 1969; 9 : 904-906.

- 32. VAN ASSCHE F.A., HOET J.J., JACK P.M.B.**  
Endocrine pancreas of the pregnant mother, fetus, and newborn.  
In: BEARD R.W., NANTHANIELSZ P.W. (eds). Fetal physiology and medicine, 2<sup>nd</sup> Ed.  
New York, Dekker, 1984 -p.127-152.
- 33. FOWDEN A.L.**  
Effects of adrenaline and amino acids on the release of insulin in the sheep fetus.  
J Endocrinol, 1980; 85 : 121-129.
- 34. YOUNG M., HORN J., NOAKES D.L.**  
Protein turnover rate in fetal organs. The influence of insulin.  
In: VISSER H.K.A. (ed). Nutrition and metabolism of the fetus and infant.  
The Hague, Mardums Nijhoff, 1979-p.19-27.
- 35. JOVANOVIC-PETERSON L., PETERSON C.M., REED G.F., et al. and the National Institute for Child Health and Human Development.**  
The diabetes in early pregnancy study. Maternal glucose levels and infant birth weight.  
Am J Obstet Gynecol, 1991; 164 : 103-111.
- 36. REUSENS-BILLEN B., REMACLE C., DANILINE J., HOET J.J.**  
Cell proliferation in pancreatic islets of rat fetuses and neonates from normal and diabetic mothers. An in vitro and in vivo study.  
Hormone Metab Res, 1984; 11 : 565-571.
- 37. HOET J.J.**  
The etiology of congenital malformations in infants of diabetic mothers : environmental and genetic interaction.  
In: JOVANOVIC L., PETERSON C.M., FUHRMANN K. (eds). Diabetes and pregnancy : teratology, toxicology, and treatment.  
New York, Prager, 1986-p.72-82.
- 38. SAMESHIMA H., KAMITOMO M., IBARA S., KAJIYA S., KAI M., IKENOUE T.**  
Neonatal 24 hour urinary C-peptide and birth weight in infants of diabetic mothers.  
J Mater Fetal Med, 1999; 8 (2) : 57-60.
- 39. FREINKEL N.**  
Banting lecture : of pregnancy and progeny.  
Diabetes, 1980; 29 : 1023-1035.
- 40. DÖMER G., PLAGEMANN A., REINAGEL H.**  
Familial diabetes aggregation in type I diabetics : gestational diabetes, an apparent risk factor for increased diabetes susceptibility in the offspring.  
Exp Clin Endocrinol, 1987; 89 : 84-90.
- 41. MARTIN A.O., SIMPSON J.L., OBER C., FREINKEL N.**  
Frequency of diabetes mellitus in mothers of probands with gestational diabetes : possible maternal influence of the predisposition to gestational diabetes.  
Am J Obstet Gynecol, 1985; 151 : 471-475.

- 42.** KNOWLER W.C., PETTTTT D.J., SAAD M.F., BENETT P.  
Diabetes mellitus in the Pima Indians : incidence, risk factors and pathogenesis.  
Diabetes Metab Rev, 1990; 6 : 1-27.
- 43.** PETTTTT D.J., BENNET P.H., KNOWLER W.C., et al.  
Gestational diabetes mellitus and impaired glucose tolerance during pregnancy. Long-term effects on obesity and glucose tolerance in the offspring.  
Diabetes, 1985; 34 (Suppl.2) : 119-122.
- 44.** PETTTTT D.J., ALECK K.A., BAIRD H.R., et al.  
Congenital susceptibility to NIDDM : role of intrauterine environment.  
Diabetes, 1998; 37 : 622-628.
- 45.** PETTTTT D.J., NELSON R.G., SAAD M.F., et al.  
Diabetes and obesity in the offspring of Pima Indian women with diabetes during pregnancy.  
Diabetes Care, 1993; 16 (Suppl.1) : 310-314.
- 46.** SILVERMAN B.L., METZGER B.E., CHO N.H., LOEB C.  
Impaired glucose tolerance in adolescent offspring of diabetic mothers.  
Diabetes Care, 1995; 18 : 611-617.
- 47.** GAUTIER J.F., WILSON C., WEYER C., PRATLEY R.E.  
Altération de la phase précoce d'insulino-sécrétion chez les descendants de patientes diabétiques de type 2 avant la grossesse.  
Diabetes Metab, 2000; Suppl.1 : XVIII (abstr. 26).
- 48.** LINDSAY R.S., DABELEA D., ROUMAIN J., HANSON R.L., BENNETT P.H., KNOWLER W.C.  
Type 2 diabetes and low birth weight. The role of paternal inheritance in the association of low birth weight and diabetes.  
Diabetes, 2000; 49 : 445-449.
- 49.** HATTERSLEY A.T., BEARDS F., BALLANTYNE E., APPLETON M., HARVEY R., ELLARD S.  
Mutations in the glucokinase gene of the fetus result in reduced birth weight.  
Nat Genet, 1998; 19 : 268-270.
- 50.** SATYAPRASAD V., SATISH C.K., MULCHAND S.P.  
Persistence of metabolic consequences in the progeny of rats fed a HC formula in their early post natal life.  
Am J Physiol, 1995; 269 : 731-738.
- 51.** SILVERMAN B.L., CHO N.H., RIZZO T.A., METZGER B.E.  
Long-term effects of the intrauterine environment : The Northwestern University Diabetes in Pregnancy Center.  
Diabetes Care, 1998; 21 (Suppl.2) : B 142-B 149.

- 52. BOUCHARD C., PERUSSE L.**  
Heredity and body fat.  
Annu Rev Nutr, 1998; 8 : 259-277.
- 53. EDWARDS L.E., DICKES W.F., ALTON I.R., HAKANSON E.Y.**  
Pregnancy in the massively obese : course, outcome, and obesity prognosis of the infant.  
Am J Obstet Gynecol, 1978; 131 : 479-483.
- 54. PETTTTT D.J., KNOWLER W.C., BENNETT P.H., ALECK K.A., BAIRD H.R.**  
Obesity in offspring of diabetic Pima Indian women despite normal birth weight.  
Diabetes Care, 1987; 10 : 76-80.
- 55. VOHR B.R., LIPSITT L.P., OH W.**  
Somatic growth of children of diabetic mothers with reference to birth size.  
J Pediatr, 1980; 97 : 196-199.
- 56. CHO N.H., SILVERMAN B.L., RIZZO T.A., METZGER B.E.**  
Correlations between the intrauterine metabolic environment and blood pressure in adolescent offspring of diabetic mothers.  
J Pediatr, 2000; 136 : 587-592.
- 57. YAJNIK C.**  
Interactions of perturbations in intrauterine growth and growth during childhood on the risk of adult-onset disease.  
Proc Nutr Soc, 2000; 59 : 257-265.
- 58. PETTTTT D.J., KNOWLER W.C.**  
Long-term effects of the intrauterine environment, birth weight, and breast-feeding in Pima Indians.  
Diabetes Care, 1998; 21 (Suppl.2); B 138-B 141.
- 59. KJOS S.L., PETERS R.K., XIANG A., HENRY Q.A., MONTORO M., BUCHANAN T.A.**  
Predicting future diabetes in Latino women with gestational diabetes : utility of early postpartum glucose tolerance testing.  
Diabetes, 1995; 44 : 586-591.
- 60. METZGER B.E., CHO N.H., ROSTON S.M., RODVANY R.**  
Prepregnancy weight and antepartum insulin secretion predict glucose tolerance five years after gestational diabetes mellitus.  
Diabetes Care, 1993; 6 : 1598-1605.
- 61. DAMM P., KÜLH C., HORNNES P., MOLTED-PEDERSEN I.**  
A longitudinal study of plasma insulin and glucagon in women with previous gestational diabetes.  
Diabetes Care, 1995; 18 : 654-665.
- 62. GOLDMAN M., KITZMILLER J.L., ABRAMS B., COWAN R.M., LAROS R.K.**  
Obstetric complications with gestational diabetes mellitus : effects of maternal weight.  
Diabetes, 1991; 40 : 79-82.

- 63.** LUCAS M.J., LOWE T.W., BOWE L., MAC INTIRE D.D.  
Class A1 gestational diabetes : a meaningful diagnosis ?  
Obstet Gynecol, 1993; 82 : 260-265.
- 64.** GRECO P., LOVERRO G., SELVAGGI L.  
Does gestational diabetes represent an obstetrical risk factor ?  
Gynecol Obstet Invest, 1994; 37 : 242-245.
- 65.** SUHONEN L., TERAMO K.  
Hypertension and pre-eclampsia in women with gestational glucose intolerance.  
Acta Obstet Gynecol Scand, 1993; 72 : 269-272.
- 66.** SCHAFFIR J.A., LOCKWOOD C.J., LAPINSKI R., YOON L., ALVAREZ M.  
Incidence of pregnancy-induced hypertension among gestational diabetics.  
Am J Perinatol, 1995; 12 : 252-254.
- 67.** SOLOMON C.G., GRAVES S.W., GREENE M.F., SEELY E.W.  
Glucose tolerance as a predictor of hypertension in pregnancy.  
Hypertension, 1994; 23 : 717-721.
- 68.** SERMER M. and the Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project.  
Impact of increasing carbohydrate intolerance on materno-foetal outcomes in 3637 women without gestational diabetes.  
Am J Obstet Gynecol, 1994; 83 : 462-465.
- 69.** VAMBERGUE A., NUTTENS M.C., GOEUSSE P., LEMAIRE C.H., FONTAINE P. et le groupe DIAGEST.  
Diabète gestationnel : un exemple de campagne régionale.  
In : Journées annuelles de Diabétologie de l'Hôtel-Dieu 1997.  
Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 1997-p.69-80.
- 70.** MOSES R.G., CALVERT D.  
Pregnancy outcomes in women without gestational diabetes mellitus related to the maternal glucose level.  
Diabetes Care 1995, 18 : 1527-1533.
- 71.** BERNSTEIN I.M., CATALANO P.M.  
Examination of factors contributing to the risk of caesarean delivery in women with gestational diabetes.  
Obstet Gynecol, 1994; 83 : 462-465.
- 72.** TCHOBROUTSKY C.  
Limites de la prise en charge dans les grossesses diabétiques.  
In : Journées annuelles de diabétologie de l'Hôtel-Dieu 1997.  
Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 1995-p.157-166.
- 73.** PHILIPSON E.H., SUPER D.M.  
Gestational diabetes mellitus : Does it recur in subsequent pregnancy ?  
Am J Obstet Gynecol, 1989; 160 : 1324-1331.

- 74.** GAUDIER F.L., HAUTH J.C., POIST M., CORBETT D.L., CLIVER S.  
Recurrence of gestational diabetes.  
Obstet Gynecol, 1992; 80 : 755-758.
- 75.** MC GUIRE V., RAUH M.J., MUELLER B.A., HICKOCK D.  
The risk of diabetes in a subsequent pregnancy associated with prior history of gestational diabetes or macrosomia infant.  
Paediatric and Perinatal Epidemiology, 1996; 10 : 64-72.
- 76.** MAJOR C.A., DE VECIANA M., WEEKS J., MORGAN M.A.  
Recurrence of gestational diabetes : who is at risk ?  
Am J Obstet Gynecol, 1998; 179 : 1038-1042.
- 77.** MOSES R.G., SHAND J.L., TAPSELL L.C.  
The recurrence of gestational diabetes : could dietary difference in fat be an explanation ?  
Diabetes Care, 1997; 20 : 1647-1650.
- 78.** METZGER B.E., COUSTAN D.R., on behalf of the Organizing Committee of the Fourth International Workshop Conference.  
Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on gestational diabetes mellitus.  
Diabetes Care, 1998; 21 (Suppl 2) : B161-B167.
- 79.** WEIN P., BEISCHER N.A., SHEEDY M.T.  
Studies of postnatal diabetes mellitus in women who had gestational diabetes mellitus after delivery.  
Aust NZ J Obstet Gynecol, 1997; 37 : 420-423.
- 80.** DORNHORST A., ROSSI M.  
Risk and prevention of type 2 diabetes in women with gestational diabetes.  
Diabetes Care, 1998; 21 (Suppl 2) : B 43-B 49.
- 81.** PETERS R.K., KJOS S.L., XIANG A., BUCHANAN T.A.  
Long-term diabetogenic effect of single pregnancy in women with previous gestational diabetes mellitus.  
Lancet, 1996; 347 : 227-230.
- 82.** O'SULLIVAN J.B.  
The interaction between pregnancy, diabetes and long-term maternal outcomes.  
In : REECE E.A., COUSTAN D.R. eds. Diabetes mellitus in pregnancy.  
New-York : Churchill Livingstone, 1995-p.389-397.
- 83.** KJOS S.L., PETERS R.K., XIANG A., THOMAS D., SHAEFER U., BUCHANAN T.A.  
Contraception and the risk of type 2 diabetes mellitus in Latino women with prior gestational diabetes mellitus.  
JAMA, 1998; 280 : 533-538.

- 84.** LANGER O., RODRIGUEZ D.A., XENAKIS E.M.J., MC FARLAND M.B., BERKUS M.D., ARREDONDO F.  
Intensified versus conventional management of gestational diabetes.  
Am J Obstet Gynecol, 1994; 170 : 1036-1047.
- 85.** GOFFINET F.  
Les difficultés de la reconnaissance anténatale de la macrosomie foetale.  
J Gynecol Obstet Bio Reprod, 2000; 29 (Suppl 1) : 13-19.
- 86.** LANGER O., BERKUS M.D, HUFF R.W., SAMUELOFF A.  
Shoulder dystocia : should the fetus weighing greater than or equal to 4000 grams be delivered by cesarean section ?  
Am J Obstet Gynecol, 1991; 165 : 831-837.
- 87.** BERARD J., DUFOUR P., VINATIER D. et al.  
Fetal macrosomia : risk factors and outcome. A study of the outcome concerning 100 cases > 4500 g.  
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 1998; 77 : 51-59.
- 88.** HECHS L.J., ERENBERG A.  
Serum glucose levels in term neonates during the 48 hours of life.  
J Pediatr, 1987; 110 : 119-122.
- 89.** STENNIGER E., SCHOLLIN J., AMAN J.  
Neonatal macrosomia and hypoglycemia in children of mothers with insulin-treated gestational diabetes mellitus.  
Acta Paediatr Scand, 1991; 80 : 1014-1018.
- 90.** CARLUS C., PACAULT A., DE GAMARRA E., WALLET A.  
Le nouveau-né macrosome en maternité. Attitudes pratiques.  
J Gynecol Obstet Biol Reprod, 2000; 29 (Suppl 1) : 25-32.
- 91.** HOD M., MERLOB P., FRIEDMAN S., SCHOENFELD A., OVADIA J.  
Gestational diabetes mellitus : a survey of perinatal complications in the 1980s.  
Diabetes, 1991; 40 : 74-78.
- 92.** PERSSON B., HANSON U.  
Neonatal morbidities in gestational diabetes mellitus.  
Diabetes Care, 1998; 21 (Suppl 2) : B 79-B 84.
- 93.** OGATA E.S.  
Perinatal morbidity in offspring of diabetics mothers.  
Diabetes Rev, 1995; 3 : 652-657.
- 94.** METHA S., NUAMAH I., KALHAN S.  
Altered diastolic function in asymptomatic infants of mothers with gestational diabetes.  
Diabetes, 1991; 40 (Suppl 2) : 56-60.

- 95.** MAMELLE N., MUNOZ F., GRANDJEAN H., pour le groupe de travail AUDIPOG. Croissance foetale à partir de l'étude AUDIPOG. I- établissement de courbes de référence. *J Gynecol Obstet Bio Reprod*, 1996; 25 : 61-70.
- 96.** FREINKEL N.  
Fuel-mediated teratogenesis : diabetes in pregnancy as a paradigm for evaluating the developmental impact of maternal fuels.  
*In* : Serrano-Rios LP (ed). *Diabetes*.  
Amsterdam : Elsevier Science, 1986-p.563-569.
- 97.** SACKS D.A., GREENSPOON J.S., ABU-FADIL S.  
Towards universal criteria for gestational diabetes : the 75-grams glucose tolerance test in pregnancy.  
*Am J Obstet Gynecol*, 1995; 172 : 607-614.
- 98.** TALLARIGO L., GAMPIETRO J.S., PENNO G.  
Relation of glucose tolerance to complications of pregnancy in non diabetic women.  
*N Engl J Med*, 1986; 315 : 989-992.
- 99.** ROVERSI G.D., GARGIULO O., NICOLINI V. et al.  
Maximal tolerated insulin therapy in gestational diabetics.  
*Diabetes Care*, 1980; 3 : 489-493.
- 100.** HAMANDA T., TETSUOU M., YOSHIMATSU K., AMAGASE N., OOSHIMA T., KUBO N.  
Studies on diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus by 75 g glucose tolerance test.  
*Asia Oceania J Obstet Gynaecol*, 1987; 13, 187-193.
- 101.** LANGER O., BRUTSMAN L., ANYAEGBUNAM A., MAZZE R.  
The significance of one abnormal glucose tolerance test value on adverse outcome in pregnancy.  
*Am J Obstet Gynecol*, 1987, 758-763.
- 102.** LINDSAY M.K., GRAVES W., KLEIN L.  
The relationship of one abnormal glucose tolerance test value and pregnancy complications.  
*Obstet Gynecol*, 1989; 73; 103-106.
- 103.** KAUFMANN R.C., MC BRIDE P., AMANKWAH K.S., HUFFMAN D.G.  
The effect of minor degrees of intolerance on the incidence of neonatal macrosomia.  
*Obstet Gynecol*, 1992; 80 : 97-101.
- 104.** LEPERCQ J., TIMSIT J., HAUGUEL DE MOUZON S.  
Etiopathogénie de la macrosomie foetale.  
*J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 2000; 29 (Suppl 1) : 6-12.

- 105.** GIUDICE L.C., DE ZEGHER F., GARGOSKY S.E., DSUPIN B.A., DE LAS FUENTES L., CRYSTAL R.A., HINTZ R.L., ROSENFELD R.G.  
Insulin-like growth factors and their binding proteins in the term and preterm human fetus and neonates with normal and extremes of intrauterine growth.  
*J Clin Endocrinol Metab*, 1995; 80 : 1548-1555.
- 106.** KALKHOFF R.K.  
Impact of maternal fuels and nutritional state on fetal growth.  
*Diabetes*, 1991; 40 (Suppl 2) : 61-65.
- 107.** METZGER B.E., SILVERMAN B.L., FREINKEL N., et al.  
Amniotic fluid insulin concentration as a predictor of obesity.  
*Archives of Disease in Childhood*, 1990; 65 : 1050-1052.
- 108.** KNOPP R.H., MAGEE M.S., WALDEN C.D., et al.  
Prediction of infant birth weight by gestational diabetes mellitus screening tests : importance of plasma triglycerids.  
*Diabetes Care*, 1992; 15 : 1605-1613.
- 109.** COUCH S.C., PHILIPSON E.H., BENDEL R.B., WIJENDRAN V., LAMMI-KEEFE C.J.  
Maternal and cord plasma lipid and lipoprotein concentrations in women with and without gestational diabetes mellitus. Predictors of birth weight ?  
*J Reprod Med*, 1998; 43 (9) : 816-822.
- 110.** BAKER J., LIE J.P., ROBERTSON.  
Role of insulin-like growth factors in embryonic postnatal growth.  
*Cell*, 1993; 75 : 73-82.
- 111.** DELMIS J., DRAZANCIC A., IVANISEVIC M.  
Glucose insulin, GH and IGF1 levels in maternal serum, amniotic fluid and umbilical venous serum : a comparison between late normal pregnancy and pregnancies complicated with diabetes and fetal growth retardation.  
*J Perinat Med*, 1992; 20 : 47-56.
- 112.** GAITHER K., QUARAISHI A.N., ILLSLAY N.P.  
Diabetes alters the expression and activity of the human placental GLUT1 glucose transporter.  
*J Clin Endocrinol Metab*, 1999; 84 (2) : 695-701.
- 113.** LEPERCQ J., CAUZAC M., LAHLOU N., TIMSIT J., GIRARD J., AUWERX J., HAUGUEL DE MOUZON S.  
Overexpression of placental leptin in diabetic pregnancies : a critical role for insulin.  
*Diabetes*, 1998; 47 : 847- 850.

- 114.** COUSTAN D.R., WIDNESS J.A., CARPENTER M.W., ROTONDO L., PRATT D.C., OH W.  
Should the fifty gram one hour plasma glucose screening test for the gestational diabetes be administered in the fasting or fed state ?  
Am J Obstet Gynecol, 1986; 154 : 1031-1035.
- 115.** COUSTAN D.R., NELSON C., CARPENTER M.W., CARR S.R., ROTONDO L., WIDNESS J.A. et al.  
Maternal age and screening for gestational diabetes.  
Obstet Gynecol, 1989; 73 : 727-731.
- 116.** DOOLEY S.L., KELLER J.D., METZGER B.E., OGATA E., FREINKEL N.  
Screening for gestational diabetes mellitus (GDM) : Is the 140 mg/dl threshold appropriate ?  
Society of Perinatal Obstetricians Annual Scientific Meeting, 1989; Abstract 52.
- 117.** NAYLOR C.D., SERMER M., CHEN E. et al.  
Selective screening for gestational diabetes mellitus.  
N Engl J Med, 1997; 337 (22) : 1591-1596.
- 118.** GOFFINET F., VALLEE S.  
Valeur diagnostique des différentes stratégies de dépistage du diabète gestationnel.  
Diabetes Metab, 1997; 23 (Suppl.3) : 17-23.
- 119.** SACKS D.A., ABU-FADIL S., GREENSPOON J.S. et al.  
How reliable is the fifty gram, one hour glucose screening ?  
Am J Obstet Gynecol, 1989, 161 (3) : 642-645.
- 120.** SACKS D.A., ABU-FADIL S., GREENSPOON J.S. et al.  
Do the current standards for glucose tolerance test in pregnancy represent a valid conversion of O'Sullivan's original criteria ?  
Am J Obstet Gynecol, 1989; 161 (3) : 638-641.
- 121.** HARLASS F.E., BRADY K., READ J.  
Reproductibility of the oral glucose tolerance test in pregnancy.  
Am J Obstet Gynecol, 1991; 164, 564-568.
- 122.** CATALANO P.M., AVALLONE D.A., DRAGO N.M. et al.  
Reproductibility of the oral glucose tolerance test in pregnant women.  
Am J Obstet Gynecol, 1993; 169 (4) : 874-881.
- 123.** WEISS P.A.M., HAEUSLER M., KAINER F. et al.  
Toward universal criteria for gestational diabetes : relationships between seventy-five and one hundred gram glucose loads and between capillary and venous glucose concentrations.  
Am J Obstet Gynecol, 1998; 178 (4) : 830-835.

- 124.** DEEROCHANAWONG C., PUTIYANUM C., WONGSURYRAT M. et al.  
Comparison of National Diabetes Data Group and World Health Organization criteria for detecting gestational diabetes mellitus.  
*Diabetologia*, 1996; 39 : 1070-1073.
- 125.** PETTITT D.J., BENETT P.H., HANSON R.L. et al.  
Comparison of WHO and NDDG procedures to detect abnormalities of glucose tolerance test during pregnancy.  
*Diabetes Care*, 1994; 17 : 1264-1268.
- 126.** LI D.F.H., WONG V.C.W., O'HOY K.M., et al.  
Evaluation of the WHO criteria for 75 g oral glucose tolerance test in pregnancy.  
*British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 1987; 94 : 851-854.
- 127.** MORRIS M.A., GRANDISS A., LITTON J.  
Glycosylated hemoglobin : A sensitive indicator of gestational diabetes.  
*Obstet Gynecol*, 1986; 68 : 357.
- 128.** COUSTAN D.R., WIDNESS J.A., CARPENTER M.W.  
The "breakfast tolerance test " : screening for gestational diabetes mellitus, with a standardized mixed nutrient meal.  
*Am J Obstet Gynecol*, 1987; 157 : 1113-1117.
- 129.** LIND T., ANDERSON J.  
Does random blood glucose sampling outdate testing for glycosuria in the detection of diabetes during pregnancy ?  
*BMJ*, 1984; 289 : 1569-1571.
- 130.** CARR S., COUSTAN D.R., PETAL M.  
Precision of reflectance meters in screening for gestational diabetes.  
*Obstet Gynecol*, 1989; 160 : 651-654.
- 131.** REICHEL T.A.J., SPICHLER E.R., BRANCHTEIN L. et al.  
Fasting plasma glucose is a useful test for the detection of gestational diabetes.  
*Diabetes Care*, 1998; 21 (8) : 1246-1249.
- 132.** PERUCCHINI D., FISCHER U., SPINAS G.A., HUCH R., HUCH A., LEHMANN R.  
Using fasting plasma glucose concentrations to screen for gestational diabetes mellitus : prospective population based study.  
*BMJ*, 1999; 319 : 812-815.
- 133.** SACKS D.A., GREENSPOON J.S., FOTHERINGHAM N.  
Could the fasting plasma glucose assay be used to screen for gestational diabetes ?  
*J Reprod Med*, 1992; 37 : 907-909.
- 134.** SOLOMON C.G., WILLET W.C., CAREY V.J. et al.  
A prospective study of pregravid determinants of gestational diabetes mellitus.  
*JAMA*, 1997; 278 (13) : 1078-1083.

- 135.** GREEN J.R., PAWSON I.G., SCHUMACHER L.B. et al.  
Glucose tolerance test in pregnancy : ethnic variation and influence of body habitus.  
*Am J Obstet Gynecol*, 1990; 163 (1) : 86-92.
- 136.** DORNHORST A., PATERSON C.M., NICHOLLS J.S.D. et al.  
High prevalence of gestational diabetes in women from ethnic minority groups.  
*Diabetic Medicine*, 1992; 9: 820-825.
- 137.** FISHER J.E., SMITH R.S., LAGRANDEUR R., LORENZ R.P.  
Gestational diabetes mellitus in women receiving beta-adrenergic and corticosteroids for threatened preterm delivery.  
*Obstet Gynecol*, 1997; 90 : 880-883.
- 138.** BROWN D.C., BYRNE C.D., CLARK P.M.S. et al.  
Height and glucose tolerance in adults subjects.  
*Diabetologia*, 1991; 34 : 531-533.
- 139.** ANASTASIOU E., ALEVIZAKI M., GRIGORAKIS S.J., PHILIPPOU G., KYPRIANOU M., SOUVATZOGLOU A.  
Decreased stature in gestational diabetes mellitus.  
*Diabetologia*, 1998; 41 : 997-1001.
- 140.** JANG., CHO N., JUNG H., HAN I., MIN H., METZGER B.E.  
Short stature in Korean Women : a contribution to the multifactorial predisposition to gestational diabetes mellitus (GDM).  
*Diabetes*, 1995; 44 : 94 A (Abstract).
- 141.** OLAH K.S.  
Low maternal birth weight. An association with impaired glucose tolerance in pregnancy.  
*J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*, 1996; 16 : 5-8.
- 142.** LANZONE A, CARUSO A, DI SIMONE N.  
Polycystic ovary disease. A risk factor for gestational diabetes ?  
*J Reprod Med* 1995, 40; 312-316.
- 143.** ANTILLA L., KARJALA K, PENTILLA R.A., AUUTIAINEN K., EKBLAD U.  
Polycystic ovaries in women with gestational diabetes.  
*Obstet Gynecol*, 1998; 92 (1) : 13-16.
- 144.** HONG P.L., BENJAMIN F., DEUTSCH S.  
First prenatal visit glucose screening.  
*Am J Perinatal*, 1989, 6; 433-436.
- 145.** NAHUM G.G., HUFFAKER B.J., DEUTSCH S.  
Correlation between first and early third trimester glucose screening test results.  
*Obstet Gynecol*, 1990; 76 : 709-713.
- 146.** WATSON J.W.  
Serial changes in the 50 g oral glucose test in pregnancy : implications for screening.  
*Obstet Gynecol*, 1989; 74 : 40-43.

- 147.** GOLDBERG G.R., PRENTICE A.M., COWARD W.A., DAVIES H.L., MURGATROYD P.R., WENSING C., BLACK A.E., HARDING M., SAWYER M.  
Longitudinal assessment of energy expenditure in pregnancy by the doubly labeled water method.  
*Am J Clin Nutr*, 1993; 57 : 494-505.
- 148.** PRENTICE A.M., GOLDBERG G.R., DAVIES H.L., MURGATROYD P.R., SCOTT W.  
Energy-sparing adaptations in human pregnancy assessed by whole-body calorimetry.  
*Br J Nutr*, 1989; 62 : 5-22.
- 149.** INSTITUTE OF MEDICINE. Subcommittee on nutritional status and weight gain during pregnancy.  
Nutrition in pregnancy.  
Washington : National Academy Press, 1990 -p.9-12.
- 150.** VAMBERGUE A., NUTTENS M.C., DEBODINANCE P., VERIER-MINE O., GOEUSSE P., CAPPOEN J.P., DOGNIN C., ROMON M., FONTAINE P.  
Le diabète gestationnel.  
*Rev Franç Endocrinol Clin*, 1996; 37 : 457-464.
- 151.** JOVANOVIC L.  
Controversies in the diagnosis and treatment of gestational diabetes.  
*Cleve Clin J Med*, 2000; 67 (7) : 481-482, 485-486, 488.
- 152.** METZGER B.E., FREINKEL N.  
Accelerated starvation in pregnancy : implications for dietary treatment of obesity and gestational diabetes mellitus.  
*Bio Neonate*, 1987; 51 : 78-85.
- 153.** BOWES S.B., HENNESSY T.R., UMPLEBY A.M., BENN J.J., JACKSON N.C., BOROUJERDY M.A., SÖNKSEN P.H., LOWY C.  
Measurement of glucose metabolism and insulin secretion during normal pregnancy and pregnancy complicated by gestational diabetes.  
*Diabetologia*, 1996; 39 : 976-983.
- 154.** RAMOS P., HERRERA E.  
Reversion of insulin resistance in the rat during late pregnancy by the 72 h glucose infusion.  
*Am J Physiol*, 1995; 269 : E 858-E 863.
- 155.** NUTTENS M.C., VERIER-MINE O., BIAUSQUES S., VAMBERGUE A., ROMON M.  
Diabète gestationnel : influence de l'apport alimentaire sur le poids de l'enfant, l'HbA1c et le poids de la mère.  
Congrès annuel de Nutrition Nantes. 9-10 octobre 1996.

- 156. PETERSON C.M., JOVANOVIC PETERSON L.**  
Percentage of carbohydrate and glycemic response to breakfast, lunch and dinner, in women with gestational diabetes.  
*Diabetes*, 1991; 40 (Suppl 2) : 172-174.
- 157. RECOMMENDED DIETARY ALLOWANCES. 10<sup>th</sup> EDITION.**  
SUBCOMMITTEE ON THE TENTH EDITION OF THE RDA's.  
Food and Nutrition Board.  
Commission on Life Sciences. National Research Council.  
National Academy Press. Washington. 1989.
- 158. ERIKSSON U.J., SWEENE I.**  
Diabetes in pregnancy : fetal macrosomia, hyperinsulinism, and islet hyperplasia in the offspring of rats subjected to temporary protein-energy malnutrition early in life.  
*Pediatr Res*, 1993; 34 : 791-795.
- 159. PETRIK J., REUSENS B., ARANY E. et al.**  
A low protein diet alters the balance of islet cell replication and apoptosis in the fetal and neonatal rat and is associated with a reduced pancreatic expression of insulin-like growth factor II.  
*Endocrinology*, 1999; 140 (10) : 4861-4873.
- 160. RIZZO T., METZGER B.E., BURNS W.J., BURNS K.**  
Correlations between antepartum maternal metabolism and intelligence of offspring.  
*N Engl J Med*, 1991; 325 : 959-960.
- 161. BUCHANAN T.A., METZGER B.E., FREINKEL N.**  
Accelerated starvation in late pregnancy : a comparison between obese women with and without gestational diabetes mellitus.  
*Am J Obstet Gynecol*, 1990; 162 : 1015-1020.
- 162. KNOPP R.H., MAGEE M.S., RAISYS V., BENEDETTI T., BONET B.**  
Hypocaloric diets and ketogenesis in the management of obese gestational diabetic women.  
*J Am Coll Nutr*, 1991; 10 : 649-667.
- 163. LANGER O., LEVY J., BRUSTMAN L., ANAYAEGBUNAM A., MERKATZ R., DIVON M.**  
Glycemic control in gestational diabetes mellitus- how tight is tight enough : small for gestational age versus large for gestational age ?  
*Am J Obstet Gynecol*, 1989; 161 : 646-653.
- 164. ROSAS T., CONSTANTINO N.**  
Exercise as a treatment modality to maintain normoglycemia in gestational diabetes.  
*J Perinat Neonatal Nurs*, 1992; 6 : 14-24.
- 165. VEILLE J.C., HOHIMER R.A., BURRY K., SPEROFF L.**  
The effect of exercise on uterine activity in the last height weeks of pregnancy.  
*Am J Obstet Gynecol*, 1985; 151 : 727-730.

- 166.** JOVANOVIC PETERSON L., DURAK E.P., PETERSON C.M.  
Randomized trial of diet versus diet plus cardiovascular conditioning on glucose level in gestational diabetes.  
Am J Obstet Gynecol, 1989; 161 : 415-419.
- 167.** GOLDBERG J.D., FRANKLIN B., LASSER D., JORNSAY D.L., HAUSKNECHT R.U., GINSBERG-FELLNER F., BERKOWITZ R.L.  
Gestational diabetes : impact of home glucose monitoring on neonatal birthweight.  
Am J Obstet Gynecol, 1986; 154 : 546-550.
- 168.** MAJOR C.A., DE VECIANA M., MORGAN M.A., HENRY J.A.  
Glucose monitoring in gestational diabetics requiring insulin : preprandial versus postprandial ?  
Am J Obstet Gynecol, 1993; 168 (1 Pt 2) Abstract 393 : 406.
- 169.** DE VECIANA M., MAJOR C.A., MORGAN M.A., ASRAT T.A., TOOHEY J.S., LIEN J.M., EVANS A.T.  
Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes requiring insulin therapy.  
N Engl J Med, 1995; 333 : 1237-1241.
- 170.** KITZMILLER J.L. et al.  
Assessment of costs and benefits of management of gestational diabetes mellitus.  
Diabetes Care, 1998; 21 (Suppl 2) : B 123- B 130.
- 171.** MC FARLAND M., LANGER O., CONWAY D., BERKUS M.  
Dietary therapy for gestational diabetes : how long is long enough.  
Obstet Gynecol, 1999; 93 : 978-982.
- 172.** PERSSON B., STANGENBERG M., HANSSON U., NORDLANDER E.  
Gestational diabetes mellitus : comparative evaluation of two treatments regimens, diet versus insulin and diet.  
Diabetes, 1985; 34 (Suppl 2) : 101-104.
- 173.** COMBS C.A., GUNDERSON E., KITZMILLER J.L., GAVIN L.A., MAIN E.K.  
Relationship of fetal macrosomia to maternal postprandial glucose control during pregnancy.  
Diabetes Care, 1992; 15 : 1251-1257.
- 174.** MC MANUS R.M., RYAN E.A.  
Insulin requirements in insulin-dependent and insulin-requiring gestational diabetes mellitus women during final month of pregnancy.  
Diabetes Care, 1992; 15 : 1323-1327.
- 175.** FOURNIE A. pour le COLLEGE NATIONAL DES GYNECOLOGUES OBSTETRICIENS FRANCAIS.  
Le diabète gestationnel - Recommandations.  
Diabetes Metab, 1997; 23 (Suppl 5) : 48-52.

- 176. MOSES R.G.**  
Screening for gestational diabetes mellitus.  
Med J Aust, 1992; 157 : 500.
- 177. SOLOMON C.G., WILLET W.C., RICH-EDWARDS J., HUNTER D.J., STAMPFER M.J., COLDITZ G.A., MANSON J.E.**  
Variability in diagnostic evaluation and criteria for gestational diabetes.  
Diabetes Care, 1996; 19 : 12-16.
- 178. ROSS G.**  
Screening for gestational diabetes.  
Med J Aust, 1992 : 157 : 567.
- 179. HITCHMAN R., MATHUR G., MC ELDUFF A.**  
Screening for gestational diabetes : What is the no-show rate ?  
Diabetes Care, 1998; 21 (4) : 674-675.
- 180. VAMBERGUE A., NUTTENS M.C., LEMAIRE C., GOEUSSE P., BIAUSQUE S., VERIER-MINE O. et le groupe Diagest.**  
Diabète gestationnel : dépistage systématique plutôt qu'orienté par les facteurs de risque ?  
Diabetes Metab, 1995; 2 : 8.
- 181. VAMBERGUE A., FONTAINE P.**  
Le diabète gestationnel.  
Diabétologie et facteurs de risque, 1998; 4 (29) : 155-159.
- 182. GREENE M.F.**  
Screening for gestational diabetes mellitus.  
New Engl J Med, 1997; 337 : 1625-1626.
- 183. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION.**  
Gestational diabetes mellitus (Position statement).  
Diabetes Care, 1998; 21 (Suppl 1) : S 60-S 61.
- 184. MOSES R.G., MOSES J., DAVIS W.S.**  
Gestational diabetes : Do lean young caucasian women need to be tested ?  
Diabetes Care, 1998; 21 (11) : 1803-1806.
- 185. WILLIAMS C.B., IQBAL S., ZAWACKI C.M., YU D., BROWN M.B., HERMAN W.H.**  
Effect of selective screening for gestational diabetes.  
Diabetes Care, 1999; 22 (3) : 418-421.
- 186. COUSTAN D.R.**  
Making the diagnosis of gestational diabetes mellitus.  
Clin Obstet Gynecol, 2000; 43 (1) : 99-105.

- 187.** BUCHANAN T.A., KJOS S.L., MONTORO M.N., WU P.Y.K., MADRILEJO N.G., GONZALEZ M. et al.  
Use of fetal ultrasound to select metabolic therapy for pregnancies complications by mild gestational diabetes.  
Diabetes Care, 1994; 17 : 275-283.
- 188.** LANGER O.  
Maternal glycemic criteria for insulin therapy in gestational diabetes mellitus.  
Diabetes Care, 1998; 21 (Suppl 2) : B 91- B 98.
- 189.** HOD M. et al.  
Antepartum management protocol : timing and mode of delivery in gestational diabetes.  
Diabetes Care, 1998; 21 (Suppl 2) : B 113- B 117.
- 190.** GONEN R., SPIEGEL D., ABEND M.  
Is macrosomia predictable and are shoulder dystocia and birth trauma preventable ?  
Obstet Gynecol, 1996; 88 : 526-529.
- 191.** KJOS S.L., HENRY O.A., MONTORO M., BUCHANAN T.A., MESTMAN J.H.  
Insulin-requiring diabetes in pregnancy : a randomized trial of active induction of labor and expectant management.  
Am J Obstet Gynecol, 1993; 169 : 611-615.
- 192.** MODANLOU H.D., KOMATSU G., DORCHESTER W., FREEMAN R.K., BOSU S.K.  
Large for gestational age neonates : anthropometric reasons for shoulder dystocia.  
Obstet Gynecol, 1982; 60 : 417-423.
- 193.** CONWAY D., LANGER O.  
Elective delivery for macrosomia in the diabetic pregnancy : a clinical cost-benefit analysis.  
Am J Obstet Gynecol, 1996, 174 (pt 2) : 331.
- 194.** JOVANOVIC-PETERSON L., BEVIER W., PETERSON C.M.  
The Santa Barbara County Care Services program : birth weight change concomitant with screening for and treatment of glucose-intolerance of pregnancy : a potential cost-effective intervention.  
Am J Perinatol, 1997; 14 : 221-228.
- 195.** JOVANOVIC L. et al.  
Metabolic and immunologic effects of insulin lispro in gestational diabetes.  
Diabetes Care, 1999; 22 : 874-876.
- 196.** PIACQUADIO K., HOLLINGSWORTH D.R., MURPHY H.  
Effects of in-utero exposure to oral hypoglycaemic drugs.  
LANCET, 1991; 338 : 866-869.
- 197.** LANGER O., CONWAY D.L., BERKUS M.D., XENAKIS E.M.J.  
A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus.  
N Engl J Med, 2000; 343 (16) : 1134-1138.

# ANNEXES

## Document 1 :

Extrait de : NUTTENS M.C., FOURNIE A.

Existe-t-il un continuum entre les troubles glucidiques de la mère durant la grossesse et le devenir materno-fœtal à court terme ?

Diabetes Metab, 1997; 23 (Suppl 5) : 9-14.

TABLEAU III. Fréquence de la macrosomie en fonction du diabète gestationnel. La macrosomie est définie par un poids de naissance > 90<sup>e</sup> percentile, sauf mention spéciale dans le tableau

Auteurs	Critères de l'HGPO	Diabète gestationnel (%)	Témoin (%)	p
Widness [32] (≥ 75 <sup>e</sup> percentile) n = 62 DG traités n = 62 témoins	Carpenter et Coustan	29,0	9,7	< 0,01
Philipson [22] n = 158 DG traités n = 158 témoins	Carpenter et Coustan	32,9	22,2	< 0,05
Weiner [31] n = 60 DG traités n = 249 témoins	Coustan et Lewis	18,3	13,3	NS
Jacobson [9] n = 97 DG traités n = 2 107 témoins	NDDG	32,0	17,9	< 0,01
Goldman [5] n = 150 DG traités n = 305 témoins	NDDG	10,0	6,6	NS
Hod [8] (> 4 000 g) n = 878 DG traités n = 380 témoins	NDDG	17,9	5,6	< 0,05
Magee [17] n = 101 DG traités n = 521 témoins	NDDG	27	17	< 0,02
Suhonen [28] (≥ 4 500 g) n = 81 DG traités n = 327 témoins	Personnel	2,5	3,7	NS
Lucas [16] n = 159 DG traités par diététique seule- ment n = 151 témoins	NDDG	38	34	NS
Greco [6] n = 96 DG traités n = 180 témoins	NDDG	8,3	8,9	NS

## Document 2 :

Extrait de : NUTTENS M.C., FOURNIE A.

Existe-t-il un continuum entre les troubles glucidiques de la mère durant la grossesse et le devenir materno-fœtal à court terme ?

Diabetes Metab, 1997; 23 (Suppl 5) : 9-14.

TABLEAU IV. Fréquence de la macrosomie en fonction de la présence d'une valeur anormale à l'hyperglycémie provoquée par voie orale. La macrosomie est définie par un poids de naissance > 90<sup>e</sup> percentile, sauf mention spéciale dans le tableau.

Auteurs	Critères de l'HGPO	Une valeur anormale (%)	Témoin (%)	p
Hamanda [7] n = 61 une valeur anormale n = 637 témoins	HGPO 75 g personnel	15,5	7,2	< 0,05
Langer [12] n = 42 une valeur anormale non traitée n = 42 témoins	NDDG	17	2	= 0,06
Langer [13] n = 63 une valeur anormale traitée n = 63 une valeur anormale non traitée n = 146 témoins	NDDG	Traitement avec sans 6 24	12	une valeur non traitée/ témoins < 0,03
Lindsay [14] (> 4 000 g) n = 139 une valeur anormale non traitée n = 725 témoins	Carpenter et Coustan	18,0	6,6	odds ratio 2,18 I.C. 95 % 1,77-5,37
Nasrat [19] n = 35 intolérantes non traitées n = 53 témoins	OMS	25,7	17,0	< 0,05
Kaufmann [10] (> 4 000 g) n = 65 une valeur anormale non traitée n = 2 152 témoins	NDDG	20,0	12,4	< 0,05
Suhonen [28] (≥ 4 500 g) n = 203 une valeur anormale traitée n = 327 témoins	Personnel	1,0	3,7	NS
Berkus [3] n = 86 une valeur anormale non traitée n = 636 témoins	NDDG	24	13	< 0,01
Nasrat [20] (score du poids de naissance) n = 212 intolérantes non traitées n = 212 témoins	OMS	3,4	2,4	odds ratio 1,62 I.C. 95 % 0,46-6,41

### Document 3 : Références bibliographiques des documents 1 et 2

- 1 American Diabetes Association. Gestational Diabetes Mellitus. Definition, Detection and Diagnosis. *Diabetes Care*, 1996, 19, 29-30
- 2 Bauman WA, Maimen M, Langer O. An association between hyperinsulinemia and hypertension during the third trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 1988, 159, 446-450.
- 3 Berkus MD, Langer O. Glucose tolerance test : degree of glucose abnormality correlates with neonatal outcome. *Obstet Gynecol*, 1993, 81, 344-348.
- 4 Fitzgerald DJ. Thromboxane A2 synthesis in pregnancy induced hypertension. *Lancet*, 1990, 335, 751-754.
- 5 Goldman M, Kitzmiller JL, Abrams B, Cowan RM, Laros RK. Obstetric complications with GDM : effects of maternal weight. *Diabetes*, 1991, 40, 79-82.
- 6 Greco P, Loverro G, Selvaggi L : Does gestational diabetes represent an obstetrical risk factor ? *Gynecol Obstet Invest*, 1994, 37, 242-245.
- 7 Hamada T, Tetsuou M, Yoshimatsu K, Amagase N, Ooshima T, Kubo N. Studies on diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus by 75 g glucose tolerance test. *Asia-Oceania J Obstet Gynaecol*, 1987, 13, 187-193.
- 8 Hod M, Merlob P, Friedman S, Schoenfeld A, Ovadia J. Gestational diabetes mellitus : a survey of perinatal complications in the 1980s. *Diabetes*, 1991, 40, 74-78.
- 9 Jacobson JD, Cousins L. A population-based study of maternal and perinatal outcome in patients with gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*, 1989, 161, 981-986.
- 10 Kaufmann RC, McBride P, Amankwah KS, Huffman DG. The effect of minor degrees of intolerance on the incidence of neonatal macrosomia. *Obstet Gynecol*, 1992, 80, 97-101.
- 11 Khan KS, Syed AH, Hashmi FA, Rizvi JH. Relationship of fetal macrosomia to a 75g glucose challenge test in nondiabetic pregnant women. *Aust NZ J Obstet Gynaecol*, 1994, 34, 24-27.
- 12 Langer O, Brustman L, Anyaegbunam A, Mazze R. The significance of one abnormal glucose tolerance test value on adverse outcome in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 1987, 157, 758-763.
- 13 Langer O, Anyaegbunam A, Brustman L, Divon M. Management of women with one abnormal oral glucose tolerance value reduces adverse outcome in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 1989, 161, 593-599.
- 14 Lindsay MK, Graves W, Klein L. The relationship of one abnormal glucose tolerance test value and pregnancy complications. *Obstet Gynecol*, 1989, 73, 103-106.
- 15 Little RR, McKenzie EM, Shvken JM, Winkelmann SE, Ramsey LM, Madsen RW, Goldstein DE. Lack of relationship between glucose tolerance and complications of pregnancy in nondiabetic women. *Diabetes Care* 1990, 13, 483-487.
- 16 Lucas MJ, Lowe TW, Bowe L, McIntire DD. Class A1 Gestational diabetes : a meaningful diagnosis ? *Obstet Gynecol*, 1993, 82, 260-265.
- 17 Magee MS, Walden CE, Benedetti TJ, Knopp RH : Influence of diagnostic criteria on the incidence of gestational diabetes and perinatal morbidity. *JAMA*, 1993, 269, 609-615.
- 18 Moses RG, Calvert D : Pregnancy outcomes in women without gestational diabetes mellitus related to the maternal glucose level-Is there a continuum of risk ? *Diabetes Care*, 1995, 18, 1527-1533.
- 19 Nasrat HA, Sabbagh SA, Salleh M, Ardawi M. New criteria for interpretation of the 75 g oral glucose tolerance test in pregnancy. *Metabolism*, 1990, 39, 51-57.
- 20 Nasrat AA, Augensen K, Abushal M, Shalhoub JT. The outcome of pregnancy following untreated impaired glucose tolerance. *Int J Gynecol Obstet*, 1994, 47, 1-6.
- 21 Organisation mondiale de la santé. Rapport d'un Groupe d'étude de l'OMS. Le diabète sucré. Série de rapports techniques OMS Editeur, Genève 1985, 727, 14-16.
- 22 Philipson EH, Kalhan SC, Rosen MG, Edelberg SC, Williams TG, Riha MM. Gestational diabetes mellitus : is further improvement necessary ? *Diabetes*, 1985, 34, 55-60.
- 23 Sacks DA, Greenspoon JS, Abu-Fadil S, Henry HM, Wolde-Tsodik G, Yao JFF. Toward universal criteria for gestational diabetes : the 75-gram glucose tolerance test in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 1995, 172, 607-614.
- 24 Schaffir JA, Lockwood CJ, Lapinski R, Yoon L, Alvarez M. Incidence of pregnancy-induced hypertension among gestational diabetics. *Am J Perinatol*, 1995, 12, 252-254.
- 25 Sermer M, and the Toronto Tri-hospital Gestational Diabetes Project. Impact of increasing carbohydrate intolerance on maternal-fetal outcomes in 3637 women without gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*, 1995, 173, 146-156.
- 26 Solomon CG, Graves SW, Greene MF, Seely EW. Glucose intolerance as a predictor of hypertension in pregnancy. *Hypertension*, 1994, 23, 717-721.
- 27 Sowers JR, Saleh AA, Sokol RJ. Hyperinsulinemia and insulin resistance are associated with preeclampsia in african-americans. *Am J Hypertens*, 1995, 8, 1-4.
- 28 Suhonen L, Teramo K. Hypertension and pre-eclampsia in women with gestational glucose intolerance. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1993, 72, 269-272.
- 29 Tallarigo L, Giampietro O, Penno G, Miccoli R, Gregori G, Navalesi R. Relation of glucose tolerance to complications of pregnancy in non diabetic women. *N Engl J Med*, 1986, 315, 989-992.
- 30 Van Assche FA, Spitz B, Hanssens M, Van Geet C, Arnout J, Vermynen J. Increased thromboxane formation in diabetic pregnancy as a possible contributor to preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 1993, 168, 84-87.
- 31 Weiner CP. Effect of varying degrees of « normal » glucose metabolism on maternal and perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol*, 1988, 159, 862-870.
- 32 Widness JA, Cowett RM, Coustan DR, Carpenter MW, Oh W. Neonatal morbidities in infants of mothers with glucose intolerance in pregnancy. *Diabetes*, 1985, 34, 61-65.

## SERMENT D'HIPPOCRATE

---

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

---

LASSANDRE (Sandrine). — Dépistage systématique et prise en charge optimisée du diabète gestationnel : première évaluation au C.H.U. de Limoges, après trois ans de pratique. — 142 f. ; ill. ; tabl. ; 30 cm (Thèse : Méd. ; Limoges ; 2001).

---

#### RESUME :

Le diabète gestationnel se définit comme un trouble de la tolérance glucidique diagnostiqué pour la première fois au cours d'une grossesse, quelle que soit sa sévérité et son évolution ultérieure.

Il se déclare pendant la grossesse, à la faveur des modifications hormonales maternelles exerçant globalement une action « diabétogène », chez des femmes prédisposées n'ayant pas la capacité d'adapter leur réponse insulinique à l'élévation du niveau glycémique au cours des derniers mois.

L'afflux excessif de nutriments énergétiques vers l'unité fœto-placentaire est responsable d'un hyperinsulinisme et d'une altération précoce de la fonction endocrine pancréatique, ces deux anomalies déterminant à la fois les complications observées en période périnatale, mais probablement aussi les troubles métaboliques glucido-lipidiques survenant dans la vie du futur individu.

La prévention de ces complications représente un enjeu de santé publique et passe par le diagnostic précoce de cette pathologie suivie d'une prise en charge thérapeutique optimisée par la collaboration multidisciplinaire entre diabétologue, obstétricien et intervenants paramédicaux.

Les meilleures stratégies de dépistage-diagnostic en terme de rapport coût/efficacité sont encore discutées, les interrogations portant toujours sur le type de test à utiliser, le meilleur moment pour le réaliser, et le choix ou non d'une population cible.

Les modalités thérapeutiques restent classiques, reposant sur les mesures hygiéno-diététiques associées si besoin à l'insulinothérapie.

Nous avons étudié, sur une période d'un an, l'ensemble des patientes ayant bénéficié d'un dépistage systématique et d'une prise en charge spécifique. Ce protocole avait été mis en place trois ans auparavant, selon les recommandations nationales. Les premiers résultats témoignent de l'efficacité de cette pratique, pour ce qui concerne la réduction de la fréquence de complications périnatales et en particulier celle de la macrosomie fœtale.

---

#### MOTS CLES :

- Diabète gestationnel.
  - Hyperglycémie modérée.
  - Stratégies de dépistage.
  - Modalités thérapeutiques.
  - Complications materno-fœtales.
  - Macrosomie.
- 

<b>JURY : Président</b>	:	M <sup>me</sup> le Professeur ARCHAMBEAUD Françoise.
<b>Juges</b>	:	M. le Professeur DE LUMLEY WOODYEAR Lionel. M. le Professeur PHILIPPE Henri-Jean. M. le Professeur VERGNENEGRE Alain.
<b>Membre Invité</b>	:	M <sup>me</sup> le Docteur TEISSIER Marie-Pierre.

---