

UNIVERSITE DE LIMOGES**Faculté de Médecine**

ANNÉE 2013

THÈSE N°

**La glycémie à jeun au 1^{er} trimestre de la grossesse
comme facteur prédictif de diabète gestationnel**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement

le 12 avril 2013

par

Dorra KANOUN

née le 25 septembre 1983, à Toulouse

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. le Professeur Yves AUBARDPrésident

Mme le Professeur Marie-Pierre TEISSIER - CLEMENT.....Directrice de thèse

Mme le Professeur Nathalie NATHAN - DENIZOT Juge

Mme le Professeur Anne LIENHARDT - ROUSSIE..... Juge

M. le Docteur Tristan GAUTHIER Membre invité

M. le Docteur Nicolas EL HAGE ASSAF..... Membre invité

UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de Médecine

ANNÉE 2013

THÈSE N°

La glycémie à jeun au 1^{er} trimestre de la grossesse comme facteur prédictif de diabète gestationnel

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement

le 12 avril 2013

par

Dorra KANOUN

née le 25 septembre 1983, à Toulouse

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. le Professeur Yves AUBARD..... Président

Mme le Professeur Marie-Pierre TEISSIER - CLEMENT Directrice de thèse

Mme le Professeur Nathalie NATHAN - DENIZOT Juge

Mme le Professeur Anne LIENHARDT - ROUSSIE Juge

M. le Docteur Tristan GAUTHIER..... Membre invité

M. le Docteur Nicolas EL HAGE ASSAF Membre invité

UNIVERSITE de LIMOGES
FACULTE de MEDECINE

TITRES des PROFESSEURS et MAITRES de CONFERENCES des UNIVERSITES pour la REDACTION des DEDICACES

ABOYANS Victor	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier OPHTALMOLOGIE
ALAIN Sophie	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
ALDIGIER Jean-Claude	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE INTERNE Responsable de service
ARNAUD Jean-Paul	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
AUBARD Yves	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE Responsable de service
AUBRY Karine	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier O.R.L.
BEDANE Christophe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE Responsable de service
BERTIN Philippe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier THERAPEUTIQUE Responsable de service de RHUMATOLOGIE
BESSEDE Jean-Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier O.R.L. Responsable de service
BONNAUD François	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PNEUMOLOGIE Doyen Honoraire
BORDESSOULE Dominique	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier HEMATOLOGIE Responsable de service d'HEMATOLOGIE CLINIQUE et THERAPIE CELLULAIRE
CHARISSOUX Jean-Louis	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier RADIOTHERAPIE Responsable de service

CLEMENT Jean-Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PSYCHIATRIE d'ADULTES Responsable de service
COGNE Michel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier IMMUNOLOGIE Responsable de service
COLOMBEAU Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier UROLOGIE
CORNU Elisabeth	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
COURATIER Philippe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEUROLOGIE Responsable de service
DANTOINE Thierry	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier GERATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT Responsable de service
DARDE Marie-Laure	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE Responsable de service
DAVIET Jean-Christophe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier UROLOGIE
DESSPORT Jean-Claude	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE et SANTE au TRVAIL Responsable de service
DUMAS Jean-Philippe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier UROLOGIE Responsable de service
ESSIG Marie	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEPHROLOGIE Responsable de service
FAUCHAIS Anne-Laure	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE INTERNE Responsable de service
FEISS Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
FEUILLARD Jean	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier HEMATOLOGIE Responsable de service du Laboratoire d'HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE INFANTILE Responsable de service

FUNALOT Benoît	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
GAINANT Alain	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE DIGESTIVE
GUIGONIS Vincent	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PEDIATRIE
JACCARD Arnaud	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES Responsable de service
LACROIX Philippe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE VASCULAIRE
LASKAR Marc	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE Responsable de service Assesseur
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PEDIATRIE Responsable de service
LOUSTAUD-RATTI Véronique	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier HEPATOLOGIE
MABIT Christian	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ANATOMIE Responsable de service d'ORTHOPEDIE-TRAUMATOLOGIE
MAGY Laurent	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEUROLOGIE
MARQUET Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE Responsable de service
MATHONNET Muriel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PNEUMOLOGIE Responsable de service
MERLE Louis	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHARMACOLOGIE CLINIQUE
MONTEIL Jacques	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE Responsable de service
MOREAU Jean-Jacques	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEUROCHIRURGIE Responsable de service Assesseur

MOULIES Dominique	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE INFANTILE
MOUNAYER Charbel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ANESTHESIOLOGIE-RENIMATION Responsable de service
PARAF François	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE Responsable de service
PLOY Marie-Cécile	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE Responsable de service
PREUX Pierre-Marie	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION Responsable de service du SIME Assesseur
ROBERT Pierre-Yves	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier OPHTALMOLOGIE Responsable de service
SALLE Jean-Yves	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION Responsable de service
SAUTEREAU Denis	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE Responsable de service
STURTZ Franck	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE Responsable de service
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES
TREVES Richard	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CANCEROLOGIE Responsable de service
VALLAT Jean-Michel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEUROLOGIE
VALLEIX Denis	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ANATOMIE Responsable de service de CHIRURGIE DIGESTIVE et ENDOCRINIENNE Doyen
VERGNENEGRE Alain	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier THERAPEUTIQUE

VIDAL Elisabeth	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE INTERNE
VIGNON Philippe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier REANIMATION Responsable de service
VINCENT François	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHYSIOLOGIE
VIROT Patrice	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CARDIOLOGIE Responsable de service
WEINBRECK Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MALADIES INFECTIEUSES Responsable de service
YARDIN Catherine	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CYTOLOGIE et HISTOLOGIE Responsable de service
BUCHON Daniel	Professeur des Universités MEDECINE GENERALE
BUISSON Jean-Gabriel	Professeur associé à mi-temps MEDECINE GENERALE
DUMOITIER Nathalie	Professeur associé à mi-temps MEDECINE GENERALE
PREVOST Martine	Professeur associé à mi-temps MEDECINE GENERALE
AJZENBERG Daniel	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
ANTONINI Marie-Thérèse	Maître de Conférence des Universités-Praticien Hospitalier PHYSIOLOGIE Responsable de service
BOURTHOUMIEU Sylvie	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier CYTOLOGIE et HISTOLOGIE
BOUTEILLE Bernard	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
CHABLE Hélène	Maître de Conférence des Universités-Praticien Hospitalier BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
DURAND-FONTANIER Sylvaine	Maître de Conférence des Universités-Praticien Hospitalier ANATOMIE
ESCLAIRE Françoise	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier BIOLOGIE CELLULAIRE
HANTZ Sébastien	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
LAROCHE Marie-Laure	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier PHARMACOLOGIE CLINIQUE

LE GUYADER Alexandre	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
MARIN Benoît	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
MOUNIER Marcelle	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE
PICARD Nicolas	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
QUELVEN-BERTIN Isabelle	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
TERRO Faraj	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier BIOLOGIE CELLULAIRE
MENARD Dominique	Maître de Conférences associé à mi-temps MEDECINE GENERALE
BONNETBLANC Jean-Marie	Professeur des Universités Emérite
DENIS François	Professeur des Universités Emérite
SAUVAGE Jean-Pierre	Professeur des Universités Emérite
VANDROUX Jean-Claude	Professeur des Universités Emérite

DROITS D'AUTEURS

Droits d'auteur réservés.

Toute reproduction sans accord exprès de l'auteur à des fins autres que strictement personnelles est prohibée.

Remerciements

A tous les membres du jury, merci d'avoir accepté de juger ce travail.

A Monsieur le Professeur Yves AUBARD,

Merci d'avoir accepté de présider ce jury. Tout au long de mon internat vous avez toujours été présent et m'avez soutenue y compris quand j'ai choisi la gynécologie médicale. Merci de m'avoir aidé à réaliser mes souhaits professionnels et d'avoir été un véritable patron.

Ce travail n'aurait pas été possible sans votre aide.

Enfin, merci d'avoir toujours laissé votre porte ouverte. J'espère que nous pourrons continuer notre collaboration dans le futur.

A Madame le Professeur Marie-Pierre TEISSIER,

Merci d'avoir ouvert la filière de la gynécologie médicale à Limoges et de permettre sa pérennité.

L'un des rares regrets de mon internat restera de n'avoir pu travailler au quotidien avec vous. La réalisation de ce travail à vos côtés m'aura permis, au moins en partie de réduire ma frustration.

A Madame le Professeur Nathalie NATHAN-DENIZOT

Merci d'avoir accepter de participer à ce jury. De nos gardes passées ensemble, je me souviendrai de votre disponibilité et de nos conversations professionnelles et moins professionnelles.

A Mme Le Professeur Anne LIENARHDT-ROUSSIE,

Merci d'avoir accepter de participer à ce jury.

Merci de m'avoir intéressée à la gynécologie de l'enfance et de l'adolescence et de m'avoir transmis vos connaissances à ce sujet.

A Monsieur le Docteur Tristan GAUTHIER,

Merci pour tes conseils, ton écoute et ta disponibilité. J'espère que nous pourrons pérenniser notre collaboration.

A Monsieur le Docteur Nicolas ASSAF,

Merci de m'avoir appris les bases de mon métier (la chirurgie en moins, ça, tu n'y es toujours pas arrivé), de m'avoir prodigué des conseils et soutenue jusqu'à ce jour. Merci d'avoir accepté sans hésitation de participer à ce travail.

A l'équipe médicale et paramédicale du service de Gynécologie -Obstétrique de l'Hôpital Mère Enfant,

Merci de votre accueil et de votre soutien. Ces deux années passées parmi vous resteront gravées dans ma mémoire. Merci aux sages femmes, aux auxiliaires de puériculture, aux aides soignantes et au reste de l'équipe pour toutes ses gardes plus ou moins drôles mais toujours dans la bonne ambiance et l'entraide.

Un grand clin d'œil aux infirmières de gynécologie dans le service, au bloc et en consultation pour avoir supporté mes petits énervements et de m'avoir motivée avec bonbons, chocolats, thés et autres petits gâteaux.

Merci aux secrétaires spécialement à Frédérique Demousseau et Pascale Gibert pour leur aide précieuse dans la réalisation de cette étude.

Merci aux médecins du service pour m'avoir chacun transmis un peu de votre savoir. Une mention toute particulière au Dr Joëlle MOLLARD pour votre façon de toujours apprécier la situation d'un autre angle, votre grain de malice et votre soutien, à mes chefs de clinique Sophie MARTIN et Angeline GARUCHET-BIGOT pour leur présence et leur disponibilité.

A l'équipe du service d'endocrinologie de L'Hôpital du Cluzeau,

Merci pour votre accueil et vos enseignements. Merci aux Docteurs GALINAT, MAUSSET, LOPEZ, PIVOIS et DRUTEL pour leurs conseils et leur disponibilité et ce, jusqu'à présent.

A mes co-internes Sika et Simona qui ont rendu ce premier semestre mémorable et pour leur amitié toujours présente.

A l'équipe paramédicale qui m'a accueillie dans la région limousine et particulièrement à Stéphanie et Aurélie.

A l'équipe de Gynécologie – Obstétrique du Centre Hospitalier de Tulle,

Merci aux docteurs RAFFI, BOUBY, ROUX et BRUNERIE de m'avoir guidée dans mes premiers pas dans la gynécologie et d'avoir accepté de participer à ce travail. Merci à toute l'équipe soignante pour leur présence bienveillante dans mes débuts. Merci à Mme PUYJALON de m'avoir permis d'accéder au cahier des naissances lors de mon recueil de données.

A l'équipe du service d'Anatomo-Pathologie du CHU de Limoges,

Merci à toute l'équipe médicale de m'avoir fait découvrir cette spécialité. Merci à mes co-internes qui n'ont, malgré tous leurs efforts, pas réussi à me faire boire du café.

Aux techniciennes pour tous ces bons moments passés.

A l'équipe d'Oncologie et Radiothérapie du Centre Hospitalier de Brive

Merci de m'avoir appris à pratiquer la médecine dans la bonne humeur et l'écoute malgré les moments difficiles.

Merci aux docteurs Leduc, Vayre et Pompom de m'avoir transmis un peu de leur savoir et au Docteur Sillet Bach de m'avoir permis de pratiquer la médecine telle que je l'imaginai. Merci à ma co-interne Hélène qui fut mon compère, comme Babouche pour l'autre Dora. Merci à Madame DELPY et à l'équipe paramédicale d'avoir veillé sur nous.

A M. **François DALMAY** pour son aide précieuse dans la réalisation de ce travail.

A **Karama** et **Najib**, mes PARENTS (avec toutes les lettres en majuscules). Il n'y a pas de mot pour exprimer ma reconnaissance et ma gratitude. Rien n'aurait été possible sans vous. Parfois les mots manquent, celui-ci est un de ces moments. MERCI.

A **Anne** et **Elodie**, merci de rendre tout un peu plus brillant et de m'avoir redonné « the eye of the tiger » si souvent. Pour votre présence malgré la distance et ses innombrables heures à refaire le monde. Votre amitié est l'une des choses les plus précieuses.

A **Walid**, pour tous ces petits moments, qui en sont devenus de grands, pour toutes ses conversations et rencontres surréalistes mais surtout merci de me remettre sur la voie quand parfois je m'en éloigne.

A **Salima**, où que tu sois, de Tarbes à Toulouse, de Paris à Londres, tu es toujours là pour élever le débat. Merci pour ton aide précieuse dans la relecture de ce travail et ton soutien inconditionnel.

Je garde toujours Oscar Wilde dans un coin de ma tête : « Shoot for the moon, you can always reach for the stars ».

A **Aïda**, merci d'être toujours là à tout moment, bon ou mauvais, de râler avec moi et surtout de ne jamais hésiter à me dire de me calmer.

A **Anne-Laure** et **Karim**, ma famille loin de ma famille, pour toutes ses soirées hautement culturelles dans un semi coma post garde et toutes les autres.

A **Audrey** pour toutes ses années, tous ces moments de complicité, let's hope we still be soaring and flying for many years to come.

To **Amberly** my sister from another continent, I can't wait for our next adventure. If the past is any indication about the future great things await us.

Au clan des toulouso-limougeauds, **Alexandra, Laetitia, Jean-Christophe, Marie, Dorothee** : Toulouse nous a rapprochés, Limoges nous a soudés.

Aux toulousaines, exilées ou non, **Marion, Amalia, Lucille, Valérie, Emilie, Katia** : merci pour tous ces bons moments et pour tous ceux s'annoncent.

A **Aurélie**, merci d'avoir enfoncé les portes et de les avoir maintenues ouvertes et pour tant d'autres choses.

A **Chrystelle**, merci d'avoir toujours été là avec bienveillance et pour ton amitié infaillible.

A **Aurélia**, merci pour toutes ces années d'amitiés et ton soutien toujours renouvelé.

A **Françoise CAUMEIL** et **Pierre MALINIE**, merci de m'avoir ouvert vos portes et votre foyer. Sans vous ce travail ne serait pas ce qu'il est.

SOMMAIRE

Introduction.....	2
1 Généralités sur le diabète gestationnel	3
1.1 Définitions, Epidémiologie, Facteurs De Risque.....	3
1.2 Physiopathologie du diabète gestationnel	5
1.3 Complications du diabète gestationnel	12
1.4 Dépistage du diabète gestationnel	18
1.5 Traitement du diabète gestationnel	22
1.6 Les recommandations françaises	24
2 Matériels et méthodes	25
3 Résultats	30
3.1 Description de la population	30
3.2 Objectif principal : Seuil glycémique au 1 ^{er} trimestre.....	36
3.3 Objectifs secondaires	40
4 Discussion	51
4.1 Population	51
4.2 Glycémie à jeun	52
4.3 Complications.....	58
4.4 Stratégie ciblée ou universelle ?	61
Conclusion : vers une nouvelle stratégie de dépistage du diabète gestationnel ?	67
Abréviations	69
Bibliographie.....	70

Introduction

Le diabète gestationnel est l'une des complications de la grossesse parmi les plus fréquentes. Il touche de plus en plus de patientes. Ses conséquences sont majeures à court et à long terme pour les mères comme pour leurs enfants.

De façon historique, le dépistage du diabète gestationnel s'effectuait en 2^{ème} partie de grossesse. Il repose une hyperglycémie provoquée orale (HGPO) avec 75 grammes de glucose, proposée entre 24 et 28 semaines d'aménorrhées. Un diagnostic plus précoce permettrait une meilleure prise en charge et ainsi une diminution des complications.

Depuis 2010 et la parution de nouvelles recommandations (1) issues d'une enquête multicentrique internationale(2), la réalisation d'une glycémie à jeun chez les patientes considérées comme étant à risque est proposée. Le seuil proposé est celui de 0,92 g/L à jeun pour poser le diagnostic de diabète gestationnel.

Une partie non négligeable des patientes pourraient être diagnostiquée au 1^{er} trimestre. La glycémie à jeun proposée en début de grossesse est une alternative avantageuse à l'HGPO. Il s'agit d'un paramètre biologique dont les valeurs sont connues pour être peu variables durant la grossesse(3).

Depuis 2011, il a été choisi en France de ne plus effectuer un dépistage universel mais un dépistage ciblé.

Il s'agit d'un problème de santé publique. Il est donc important de déterminer un groupe de patientes plus à risque de développer un diabète gestationnel pour leur assurer une meilleure prise en charge et d'en diminuer les conséquences à court et à long terme.

1 Généralités sur le diabète gestationnel

1.1 Définitions, Epidémiologie, Facteurs De Risque

1.1.1 Définitions

Le diabète sucré est défini comme un ensemble d'anomalies métaboliques entraînant une hyperglycémie due à un défaut de sécrétion et/ou d'action de l'insuline.

Il en existe plusieurs types. Le diabète de type 1 a une origine auto immune. Il est secondaire par la destruction des cellules bêta du pancréas. Le diabète de type 2 est de loin le plus fréquent. Sur le plan physiopathologique, il est dû à une insulino-résistance couplée à une insulinopénie relative. Il existe une troisième catégorie comprenant les diabètes MODY, les diabètes secondaires et les diabètes entrant dans des syndromes génétiques complexes.

La définition actuelle du diabète gestationnel a été proposée en 1998 lors de la 4^{ème} conférence internationale sur le diabète gestationnel(4) : *trouble de la tolérance glucidique survenu ou reconnu pour la première fois pendant la grossesse*. Il peut donc s'agir soit d'un trouble apparu pendant la grossesse et disparaissant dans le post partum, soit d'un diabète latent découvert pendant la grossesse ou décompensé par les modifications métaboliques de la grossesse.

1.1.2 Epidémiologie

La revue de la littérature de Galtier(5) regroupant 2331 études a mis en évidence des prévalences allant de 2 à 6% en dehors de populations particulières dans lesquelles on retrouve des prévalences allant de 10 à 22% notamment en Inde et en Sardaigne. Ces études n'ayant pas utilisé les mêmes critères diagnostiques, elles sont peu comparables.

En France, les données du registre AUDIPOG(6) rapportent des prévalences de 3,8% en 2004 et de 4,5% en 2005, mais les critères diagnostics n'étaient pas harmonisés. L'étude DIAGEST de la région Nord-Pas de Calais retrouve une prévalence de 6,1% en utilisant comme critères diagnostiques ceux de Carpenter-Coustan. Une étude réalisée à Bondy avec des critères diagnostiques harmonisés au sein d'une population multiethnique a retrouvé une prévalence de 15,7%. A noter une tendance à une l'augmentation de cette prévalence au cours des dernières années.

1.1.3 Facteurs de risque(5)

Il existe de nombreux facteurs de risque de diabète gestationnel dont le poids n'est pas le même. On peut les diviser en deux catégories : modifiables et non modifiables (cf. tableau 1).

Tableau 1 : Facteurs de risques de diabète gestationnel

Facteurs de risque non modifiables	Facteurs de risque modifiables
Age	Obésité
Antécédents familiaux de diabète de type 2	Facteurs socio-économiques
Poids de naissance maternel	Activité physique
Taille maternelle	Facteurs toxiques
Syndrome des ovaires micropolykystiques	- Tabagisme
Facteurs obstétricaux	- Tocolytiques
- Antécédents obstétricaux	- Toxiques professionnels : arsenic, pesticides
- Multiparité	
- Prise de poids gestationnelle	
Grossesses multiples	

Les recommandations cliniques du NICE (7)(National Institute for Health and Clinical Excellence) mettent en exergue certains de ces facteurs en cas de stratégie de dépistage dite ciblée.

Il s'agit des facteurs de risque suivants :

- IMC > 30 kg/m²
- Antécédent de macrosomie, avec poids de naissance supérieur ou égal à 4500 g
- Antécédents personnels de diabète gestationnel
- Antécédents familiaux de diabète au 1^{er} degré
- Origine ethnique : Asie du Sud, Caraïbes, Moyen-Orient

1.2 Physiopathologie du diabète gestationnel(8)

La grossesse est une période particulière de la vie métabolique qui a pour but de pourvoir aux besoins de la femme et du fœtus dans un contexte hormonal spécifique.

On peut schématiquement diviser la grossesse en deux phases : une phase anabolique au 1^{er} trimestre qui permet l'augmentation des stocks énergétiques et une 2^{ème} phase catabolique qui correspond à la mobilisation des stocks pour la croissance fœtale(9). Pour arriver à cette fin, il y a une modification des métabolismes glucidiques, protéiques et lipidiques.

1.2.1 Le métabolisme glucidique

Le métabolisme glucidique vise à produire le premier élément nutritionnel fœtal, le glucose. En effet la quantité de glucose traversant la barrière placentaire augmente de façon régulière afin d'atteindre 150 grammes par jour au 3^{ème} trimestre, ce qui représente 50% du glucose maternel circulant. Cette modification métabolique est le résultat de la conjugaison de deux phénomènes : *une insulino-résistance périphérique et un hyperinsulinisme*. Ces deux phénomènes visent à maintenir l'homéostasie maternelle glucidique.

1.2.1.1 L'insulino-résistance périphérique

L'insulino-résistance périphérique est due à un défaut de transduction du signal insulinique par une anomalie en aval du récepteur à l'insuline. Ceci entraîne une absence de translocation des transporteurs glucidiques au niveau membranaires des cellules des tissus cibles(10).

Cette insulino-résistance est sous le contrôle de plusieurs acteurs endocriniens et inflammatoires (schéma 1) : les hormones lactogéniques (prolactine, lactogène placentaire et hormone de croissance placentaire), les estrogènes, les adipokines (leptine, adiponectine et resistine) et adipocytokines (TNF α).

Les hormones lactogéniques ont un profil de sécrétion corrélé à la perte de sensibilité à l'insuline(11).

Chez le rat(12), l'estradiol entraîne une inhibition du transporteur du glucose GLUT4 au niveau des muscles squelettiques et du tissu adipeux.

Les adipokines sont différentes hormones sécrétées par le tissu adipeux.

La leptine(13) est une hormone qui, pendant la grossesse, est probablement sécrétée par le placenta également. En effet, on observe une augmentation de son taux dès le 1^{er} trimestre avant toute prise de poids et une chute dès l'accouchement.

Pendant la grossesse, il existe une résistance à la leptine par diminution des récepteurs à la leptine au niveau du noyau hypothalamique ventro-médian. Cela entraîne une augmentation de la faim, une diminution de la sensibilité périphérique à l'insuline et une augmentation de la mobilisation des graisses périphériques et une prise de poids.

L'adiponectine (14) joue un rôle dans la régulation de la sensibilité à l'insuline et l'homéostasie glucidique. Pendant la grossesse, il y a une diminution de l'activité de cette hormone. Cela favorise le transport placentaire des acides aminés et inhibe l'action de l'insuline sur son récepteur. Sa sécrétion est régulée par les estrogènes, les hormones lactogéniques, les glucocorticoïdes, le TNF α et l'interleukine 6 dont les taux augmentent de façon régulière.

La resistine, dont les taux augmentent aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestre, a aussi un rôle dans l'insulino-résistance.

Le TNF α est surtout sécrété par le placenta pendant la grossesse. Au 3^{ème} trimestre, il entraîne une altération de la voie de signalisation insulinique dans les tissus cibles périphériques(15).

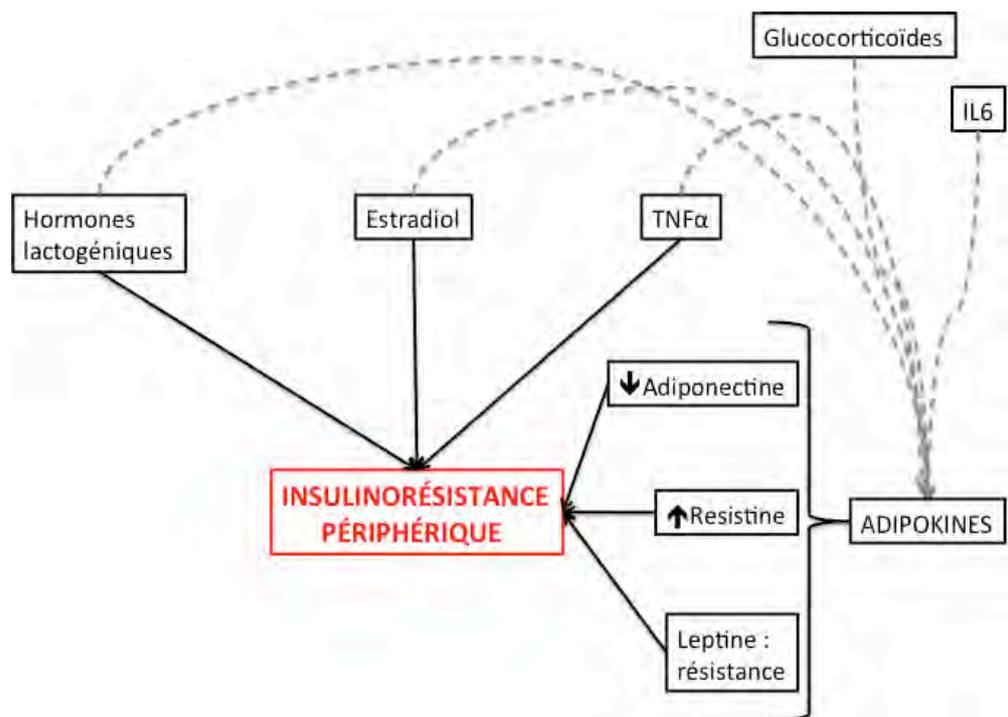


Schéma 1 : Mécanismes endocriniens et inflammatoires entraînant une insulino-résistance pendant la grossesse

Au niveau moléculaire, ces différentes hormones agissent par différents mécanismes :

- diminution de la phosphorylation en tyrosine du récepteur à l'insuline ou de ses substrats IRS 1 et 2.
- augmentation de la phosphorylation d'IRS 1 en sérine
- diminution de l'expression périphérique de récepteur à l'insuline et d'IRS 1
- augmentation de la sous unité régulatrice p85a de la PI3Kinase entraînant un blocage de la voie de signalisation de l'insuline
- diminution de l'expression du transport du glucose GLUT 4 dans le tissu adipeux.
- diminution de PPAR γ au niveau du tissu adipeux abdominal.

1.2.1.2 L'hyperinsulinisme

L'hyperinsulinisme passe par une augmentation de la masse des cellules β pancréatiques. Celle-ci est complexe à étudier chez l'humain ; elle est mieux connue chez le rat. Il existe toutefois quelques études ayant démontré une hyperplasie des cellules β pancréatiques durant la gestation. Les résultats varient selon les auteurs mais tendent tous à montrer une augmentation de la masse des cellules β pancréatiques. *Van Assche & al.*(16) ont montré en 1978 une multiplication par 2 du nombre de cellules β pancréatiques, en comparant les pancréas de femmes enceintes décédées, aux pancréas de femmes contrôles. *Butler & al.* (17) ont montré une hyperplasie de 1,4 fois la masse de cellules β pancréatiques due à une augmentation du nombre de cellules ductales exprimant l'insuline sans hyperplasie ni augmentation de la prolifération, ni hyperplasie ni modification dans la mort cellulaire.

Chez le rat, les variations dans la masse des cellules β pancréatiques ont été mieux étudiées. Il a été observé une expansion des cellules β pancréatiques de 3 à 5 (18)fois avec une augmentation de la sécrétion

d'insuline de 4 à 8 fois(19). Plusieurs mécanismes entrent en jeu mais avec plus particulièrement une réplication accrue des cellules β pancréatiques. Des études ont montré la formation de nouvelles cellules β pancréatiques à partir de cellules précurseurs acineuses ou ductales avec en parallèle un taux d'apoptose très faible et une hypertrophie des cellules β pancréatiques existantes (18).

Du point de vue moléculaire, on observe une variation de l'expression des gènes codant pour des protéines des voies générales de prolifération ou de survie de la cellule.

Ces modifications des voies de signalisation intracellulaire sont sous contrôle endocrinien. Les hormones lactogènes, l'estradiol, la sérotonine et le facteur de croissance hépatocytaire (HGF) et son récepteur c-Met sont impliqués dans les modulations de ces voies.

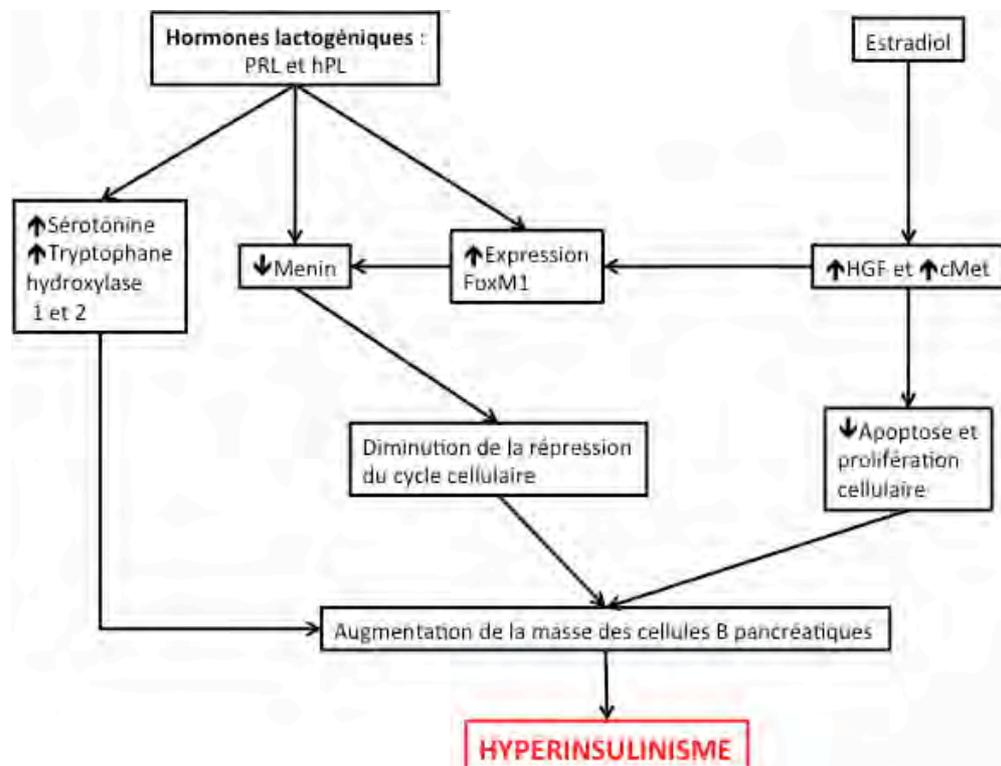


Schéma 2 : Mécanismes endocriniens entraînant un hyperinsulinisme pendant la grossesse

Les hormones lactogènes (la prolactine et l'hormone lactogène placentaire, HL) agissent à plusieurs niveaux. Les HL entraînent une diminution de la menine, répresseur du cycle cellulaire. De plus à travers l'augmentation du facteur de transcription Forkhead box protein M1 (FoxM1), il y a une diminution de la protéine menin. En effet chez les souris KO pour le gène FoxM1, des niveaux élevés de menin sont observés. Ces souris(20) présentent une incapacité de prolifération des cellules β pancréatiques. Elles entraînent aussi une augmentation de la sérotonine et des enzymes tryptophane hydroxylase Tph1 et Tph2 qui engendre une augmentation de la masse des cellules β pancréatiques par des phénomènes autocrines et paracrines(21).

Les taux d'estradiol sont croissants au cours de la grossesse. Ils agissent sur l'augmentation de la masse des cellules β pancréatiques en régulant l'expression de c-Met(22). C-Met est le récepteur du facteur de croissance hépatocytaire (HGF) qui est un facteur mitogénique, anti apoptotique et insulinothrompique. Une augmentation du HGF a été observée pendant la grossesse(23). De plus, chez les souris KO pour c-Met, il y a une diminution des récepteurs à la prolactine et une diminution de FoxM1.

Ces phénomènes entraînent une augmentation du taux d'insuline circulant de 200 à 250%. Contrairement au glucose, l'insuline ne franchit pas la barrière placentaire. Une sécrétion fœtale d'insuline est détectée dès 14 semaines d'aménorrhée. L'insuline fœtale agit comme facteur de croissance.

La normoglycémie pendant la grossesse se situe aux alentours de 0,80 g/L(8).

Au total : Le diabète gestationnel apparaît chez les femmes ayant une anomalie, entraînant une insulino-résistance, qui existe préalablement à la grossesse (ou préexistante à l'état de grossesse) et chez qui les phénomènes de compensation par hyperinsulinisme ne sont pas suffisants pour maintenir l'homéostasie du glucose au cours du 2^e trimestre (période physiologiquement marquée par l'augmentation du catabolisme énergétique).

1.2.2 Le métabolisme protéique

Le métabolisme protéique tend à la production d'acides aminés pour la synthèse des tissus maternels et fœtaux. Tout au long de la grossesse on assiste à une positivation progressive du bilan azoté. Des études effectuées chez les rats ont démontré une augmentation du stockage protéique en début de gestation, qui est suivie, à l'inverse, par une mobilisation croissante des stocks en fin de gestation(24).

1.2.3 Le métabolisme lipidique

Les lipides sont la 3^{ème} source énergétique fœtale. Le tissu adipeux blanc reflète bien les modifications du métabolisme lipidique. Aux 1^{er} et 2^{ème} trimestres, il y a une sur-activation de la lipogenèse et une augmentation du stockage lipidique. En revanche, le 3^{ème} trimestre est marqué par un catabolisme important, entraînant une forte mobilisation des graisses dont les acides gras libres. Cela résulte d'une augmentation de la lipolyse, due, d'une part, à une majoration de l'expression et de l'activité de la lipase hormono-sensible (25) et, d'autre part, à une diminution de l'expression et de l'activité de la lipoprotéine lipase et ainsi une diminution de la lipogenèse.

De plus il y a une augmentation des triglycériques sériques, du cholestérol et des lipoprotéines(26).

1.3 Complications du diabète gestationnel

L'hyperglycémie durant la grossesse entraîne des complications aussi bien pour l'enfant (fœtales, néonatales et à long terme) que pour la mère (obstétricales et à long terme).

1.3.1 Complications fœtales(27)

1.3.1.1 Malformations

Un mauvais contrôle glycémique en péri-conceptionnel augmente le risque de malformations (risque prouvé chez les patientes diabétiques connues). Le risque de malformations est plus élevé chez les patientes présentant un diabète gestationnel (DG) que dans la population générale, mais inférieur à celui des patientes présentant un diabète de type 2 (DT2). Cette augmentation est probablement due aux patientes présentant un DT2 méconnu. Le type des malformations retrouvées est le même que chez les patientes DT2 (cardiovasculaires, musculo-squelettiques, anomalies de fermeture du tube neural). Il existe une relation linéaire entre la glycémie et le risque de malformation.

1.3.1.2 Macrosomie

La macrosomie peut être définie de plusieurs façons. Elle peut être décrite sans prendre en compte l'âge gestationnel comme étant un poids de naissance supérieur à 4000 ou 4500 g selon les auteurs. En tenant compte de l'âge gestationnel, on définit la macrosomie comme étant un poids de naissance supérieur à + 2 déviations standard (+2DS) ou supérieur au 97^{ème} percentile.

La macrosomie n'est pas toujours pathologique ou conséquence d'une hyperglycémie. Certains fœtus sont macrosomes de façon constitutionnelle. Ils sont dits symétriques. Les enfants macrosomes nés de mères diabétiques

présentent un excès de masse grasse, un excès de masse musculaire et une organomégalie.

La macrosomie est en rapport avec un hyperinsulinisme fœtal comme montré par l'étude de Pedersen en 1954 (28) (le fœtus produit sa propre insuline dès 14 SA, celle-ci ne passant pas la barrière hémato-placentaire contrairement au glucose). L'insuline a donc un effet anabolisant à travers plusieurs mécanismes. Elle stimule l'assimilation et l'utilisation de nutriments par ses tissus cibles. Elle a aussi un effet mitogénique. De plus, elle interagit avec le système des IGF (Insulin-like Growth Factor) en stimulant la production d'IGF1.

L'étude HAPO(2) a montré une relation linéaire entre le taux de C Peptide (extrémité C terminale de l'insuline), le taux d'hyperglycémie maternelle et la composition corporelle des nouveau-nés.

En parallèle, l'étude de *Langer & al.*(29) menée entre janvier 1990 et septembre 1999, a suivi 550 femmes avec un DG non traité, 1100 avec un DG traité et 1100 femmes sans DG. Cette étude montre un taux significativement plus important de macrosomes dans le groupe DG non traité par rapport aux non DG (OR 2,66 IC95% : 1,93 – 3,67), mais pas de différence significative entre les groupes DG traités et non DG (OR 1,13 IC95% : 0,82 – 1,55).

1.3.1.3 Cardiomégalie et hypertrophie du septum interventriculaire.

L'hypertrophie myocardique est classiquement décrite chez les enfants de patientes diabétiques. Celle-ci est due à une augmentation du nombre et de la taille des cellules myocardiques avec une hyperplasie et une hypertrophie myofibrillaire sans anomalie d'architecture des fibres myocardiques. Cette hypertrophie est plus importante au niveau du septum interventriculaire.

La physiopathologie de l'origine de cette cardiomégalie est inconnue.

Il existe peu de données dans la littérature évaluant le risque de cardiomégalie.

1.3.1.4 Asphyxie, hypoxie, mort fœtale in utéro et décès néonatal précoce

Ces risques semblent être augmentés chez les patientes présentant un DT2 découvert lors de la grossesse plutôt qu'un DG et paraissent être associé à une obésité maternelle. De façon indépendante, ces risques sont augmentés chez les enfants macrosomes quelle qu'en soit l'origine.

1.3.2 Complications néonatales(27)

1.3.2.1 Complications mécaniques :

Les complications mécaniques représentent ce que les anglo-saxons appellent « birth injuries ». Ce groupe comprend la dystocie des épaules, les fractures et les atteintes du plexus brachial. Ces complications sont des conséquences directes de la macrosomie. Leur incidence diminue de façon importante avec le traitement du diabète gestationnel et l'équilibre glycémique.

1.3.2.2 Complications métaboliques

L'hypoglycémie, l'hypocalcémie, l'hyperbilirubinémie et la polyglobulie sont des complications classiques du diabète.

- Hypoglycémie

Celle-ci est due à un hyperinsulinisme fœtal persistant à la naissance, conséquent à l'hyperglycémie maternelle pendant le travail prolongeant cet état 1 à 2 heures après la naissance. L'insuline entraîne une inhibition de la glycogénolyse, de la néoglucogenèse et de la lipogenèse, ne permettant ainsi pas de subvenir aux besoins en glucose du nouveau-né.

- Hypocalcémie

C'est une complication classiquement décrite chez les patientes ayant un diabète préexistant à la grossesse et qui, de ce fait, est extrapolé aux nouveau-nés de mères DG. Il n'existe cependant pas de données scientifiques solides.

- Hyperbilirubinémie et ictère néonatal

Il s'agit aussi d'une complication classiquement décrite chez les nouveau-nés de patientes diabétiques. Il n'existe toutefois pas d'augmentation du risque d'hyperbilirubinémie chez les nouveau-nés de mères DG(30).

- *Détresse respiratoire*

Il n'y a pas assez de données solides pour établir un lien entre détresse respiratoire néonatale et diabète gestationnel. La détresse respiratoire est classiquement décrite chez les nouveau-nés de mères présentant un mauvais contrôle glycémique, chez qui le phosphatidylglycérol (composant du surfactant) apparaît de façon retardée, expliquant l'augmentation de maladies des membranes hyalines.

1.3.3 Complications à long terme chez les enfants nés de mères ayant eu un diabète gestationnel(31).

1.3.3.1 Diabète de type 2

Plusieurs études rétrospectives et prospectives ont été menées chez les enfants nés de mères ayant eu un diabète gestationnel. Certaines d'entre elles montrent des troubles de la glycorégulation chez les enfants et les adolescents. Aucune étude n'a assez de recul pour avoir des données chez les adultes, mais ces résultats peuvent être extrapolés. Il n'y a pas de données quant à l'effet du traitement du diabète gestationnel.

1.3.3.2 Diabète gestationnel

Il est établi qu'avoir un antécédent de diabète de type 2 au premier degré entraîne une augmentation du risque de diabète gestationnel (cf. facteurs de risque). Il n'existe toutefois pas de données sur les filles de mères ayant présenté un diabète gestationnel.

1.3.3.3 Surpoids et obésité

Le rôle et le poids des troubles de la glycorégulation de la mère pendant la grossesse sont difficiles à séparer des autres facteurs de risque (obésité parentale, génétique, macrosomie fœtale, facteurs socio-économiques).

1.3.3.4 Pathologies cardio-vasculaires

Une augmentation de la pression artérielle systolique a été montrée par différentes études sans que la significativité à l'âge adulte ne soit étudiée.

1.3.3.5 Syndrome métabolique

Une tendance vers l'augmentation de l'incidence du syndrome métabolique a été étudiée dans la population des enfants de mère ayant présenté un DG sans qu'aucune significativité ne soit mise en évidence.

1.3.3.6 Pathologies neurologiques

Plusieurs anciennes études suggèrent une diminution des performances fines chez les enfants de mères présentant un diabète gestationnel : langage, motricité fine, comportement.

1.3.4 Complications obstétricales

Le taux de césarienne est augmenté. Il est selon les études de 22 à 32% supérieur, par comparaison à la population générale où il est de 17%. De plus les taux d'hypertension artérielle gravidique et de pré éclampsie sont augmentés. Selon *Goldman & al.* (32) on retrouve 7,3% d'HTA (Hypertension

artérielle) et 8% de pré éclampsie contre respectivement 3,3% et 3,9% dans la population contrôle. Il est difficile d'attribuer spécifiquement cette augmentation au DG seul. Le rôle de facteurs confondant telle que l'obésité n'est pas à négliger, ces taux augmentant avec l'IMC.

1.3.5 Complications maternelles à long terme

1.3.5.1 Diabète de type 2

Un antécédent de diabète gestationnel augmente de façon significative le risque de diabète de type 2.

Selon la méta-analyse de *Bellamy & al.*(33), le risque relatif de présenter un diabète de type 2 pour les femmes ayant présenté un DG est de 7,43 (IC95% : 4,49 - 11,51). Ce RR est de 4,69 avant 5 ans (IC95% 2,84 - 7,75) et de 9,34 au delà (IC95% 3,42 - 25,54).

Selon *Kitzmilller & al.* dans les 4 à 20 semaines qui suivent l'accouchement, la prévalence du DT2 est de 5 à 14%, celle de l'intolérance au glucose de 7 à 29% et celle de l'hyperglycémie à jeun de 3 à 6%(34). Cette augmentation de risque persiste 28 ans selon la cohorte historique de O'Sullivan(35).

1.3.5.2 Diabète de type 1

La probabilité de développer un diabète de type 1 après un diabète gestationnel est inférieure à la probabilité de développer un diabète de type 2, mais elle est quand même à prendre en compte, en particulier chez les patientes de moins de 30 ans ayant nécessité une insulinothérapie et présentant une positivité des anticorps anti-ICA et anti-GAD. Ce risque est évalué de 2,3 à 9,3% dans les populations européennes sur une période s'étendant de la 1^{ère} à la 10^{ème} année après l'accouchement(36)(37).

1.3.5.3 Syndrome métabolique

Le risque relatif de syndrome métabolique avec un antécédent de DG est de 2 à 5.

1.3.5.4 Maladies cardio-vasculaires

Les patientes ayant présenté un DG ont un risque relatif de maladies cardio-vasculaires de 1,7.

1.4 Dépistage du diabète gestationnel

Il faut distinguer deux notions importantes : le diagnostic et le dépistage.

Le diagnostic est défini étymologiquement par l'acquisition de la connaissance par des signes observables. Il s'agit donc, par une démarche individuelle chez un patient symptomatique, de confirmer l'existence d'une pathologie.

En revanche le dépistage consiste à mettre en évidence une maladie chez des personnes asymptomatiques ou présentant des facteurs de risque. Le dépistage intervient à plusieurs niveaux de prévention : primaire en vue d'en limiter l'apparition, secondaire afin d'en diminuer la prévalence, tertiaire pour en limiter les conséquences. De plus le dépistage peut se dérouler à deux échelles : de façon ciblée (basé sur des facteurs de risque) ou de façon systématique ou universelle. Le dépistage entre dans une politique de santé publique. Le dépistage est dit pertinent lorsqu'à travers une intervention il concourt à diminuer la morbidité et/ou la mortalité.

En ce qui concerne le diabète gestationnel on vise à utiliser un test de dépistage et diagnostique à la fois.

De façon historique, on distinguait deux stratégies de dépistage du diabète gestationnel : une stratégie de dépistage dite en 1 temps, l'autre en 2 temps, toutes deux effectuées entre 24 et 28 SA.

La stratégie de dépistage du diabète gestationnel en 1 temps dite OMS est une hyperglycémie provoquée orale avec 75g de glucose (HGOP 75). Il s'agissait aussi d'un test diagnostique. Celle-ci consiste en une mesure de la glycémie à jeun puis 2 heures après. Le diagnostic de diabète gestationnel était posé pour une glycémie supérieure à 1,40 g/L.

La stratégie de dépistage dite en 2 temps comprenait un test de dépistage et un test diagnostique. Le test de dépistage consistait en une hyperglycémie orale avec 50 g de glucose dit test de O'Sullivan avec une mesure de la glycémie veineuse une heure après l'ingestion de 50g de glucose. En cas de positivité avec des glycémies inférieures à 2g/L, celui-ci était suivi d'un test diagnostique : une hyperglycémie provoquée orale avec 100 g de glucose avec une mesure de la glycémie à jeun, 1 heure, 2 heures et 3 heures après l'ingestion du glucose. Le diagnostic du diabète gestationnel était posé sur la présence de 2 valeurs pathologiques. Dans le cas d'une seule valeur positive, on parlait d'une intolérance aux hydrates de carbone.

Le schéma 3 représente cette stratégie de dépistage.

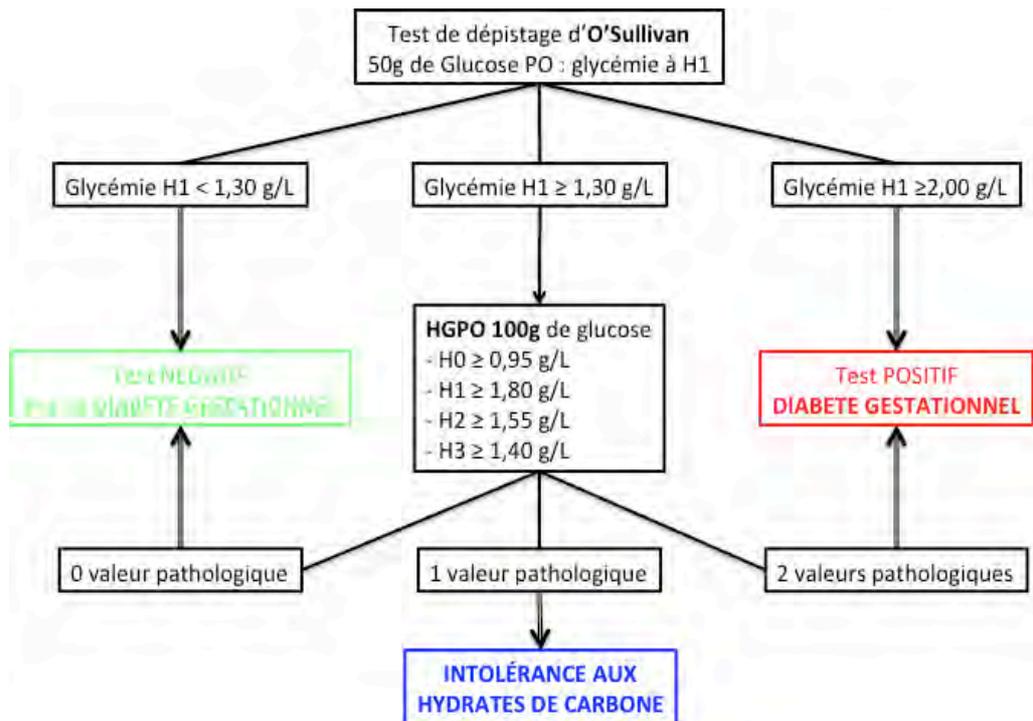


Schéma 3 : la stratégie de dépistage du diabète gestationnel en 2 temps.

Quelle que soit la stratégie choisie, il s'agissait d'un dépistage de masse chez les femmes enceintes à réaliser entre 24 et 28 semaines d'aménorrhée.

Il n'existait pas de recommandations internationales en faveur d'une stratégie ou de l'autre.

En 2008, les résultats de l'étude internationale multicentrique prospective HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes) (2) ont été publiés. Cette étude a permis de corrélérer le niveau glycémique et les complications de la grossesse. Elle consistait en la réalisation d'une HGPO 75 chez toutes les femmes enceintes entre 24 et 32 semaines d'aménorrhée et de mesurer la glycémie à jeun, puis 1 et 2 heures après l'ingestion du glucose. Les critères principaux de jugement étaient un poids de naissance supérieur au 90^{ème} percentile, le taux de césarienne de 1^{ère} intention, l'hypoglycémie néonatale diagnostiquée de façon clinique et un taux de C Peptide au cordon

supérieur au 90^{ème} percentile. Les critères de jugement secondaires étaient un accouchement à un terme inférieur à 37 SA, dystocie des épaules, blessures néonatales, nécessité d'une prise en charge médicale néonatale, ictère néonatal, le taux de pré éclampsie. 25 505 femmes enceintes ont été incluses au sein de 15 centres dans 9 pays. Il s'agissait d'une étude prospective en double aveugle. Cette étude a mis en évidence un continuum de majoration du risque de façon parallèle à l'augmentation de la glycémie veineuse sans pouvoir mettre en évidence de seuil glycémique précis. Cette relation a été mise en évidence aussi bien pour les critères de jugement principaux que pour les secondaires. Cette association entre risque de complications obstétricales et néonatales et glycémie a été observée pour des glycémies inférieures aux seuils diagnostics en vigueur à l'époque. L'importance de ces résultats rendait donc nécessaire la modification des critères de diagnostic du diabète gestationnel.

De nouveaux critères diagnostics pour le diabète gestationnel ont été proposés par le groupe de travail de l'IADPSG(1) (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group). Ces nouveaux seuils glycémiques pour l'HGPO 75 g sont :

- une glycémie à jeun supérieure ou égale à 0,92g/L
- une glycémie à 1 heure supérieure ou égale à 1,80g/L
- une glycémie à 2 heures supérieure ou égale à 1,53 g/L.

Ces seuils correspondent à un sur-risque estimé de 75% pour une issue défavorable de la grossesse pour des patientes ayant une grossesse jugée anormale.

Contrairement aux anciennes recommandations, la notion d'intolérance aux hydrates de carbone disparaît. Une seule valeur positive pose le diagnostic de diabète gestationnel.

Le groupe de travail de l'IADPSG a recommandé à l'issue de cette étude une stratégie de dépistage dite universelle, soit la réalisation de l'HGPO 75 chez toutes les femmes enceintes entre 24 et 28 SA(1).

Devant la gravité des complications du diabète de type 2 pendant la grossesse, aussi bien fœtale (augmentation du risque de malformations congénitales) que maternelles (majoration d'une rétinopathie ou d'une néphropathie, mise en place d'un traitement hypoglycémiant pendant et après la grossesse), l'IADPSG a proposé l'utilisation de la glycémie à jeun au 1^{er} trimestre pour diagnostiquer l'« overt diabetes » ou diabète patent. Ce diagnostic est posé pour une glycémie à jeun supérieure à 1,26 g/L. Pour une glycémie comprise entre 0,92g/L et 1,26 g/L, on parlera de diabète gestationnel. Ces valeurs ont été proposées par extrapolation des données d'HAPO (2)déterminées entre 24 et 32 SA et des critères diagnostics du diabète de type 2 en dehors de la grossesse.

1.5 Traitement du diabète gestationnel

Le traitement du diabète gestationnel consiste en l'instauration d'un contrôle glycémique. Les objectifs glycémiques à atteindre sont une glycémie capillaire à jeun inférieure à 0,95 g/l et une glycémie post prandiale inférieure à 1,20g/L. On dispose de plusieurs moyens thérapeutiques pour les atteindre. Tout d'abord la mise en place de mesures hygiéno-diététiques. En cas d'insuffisance de celles-ci, une insulinothérapie pourra être instaurée. L'utilisation des antidiabétiques oraux est encore en cours d'étude.

L'étude ACHOIS(30) (Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women) a analysé l'effet du traitement du diabète gestationnel sur les complications de la grossesse. Il s'agissait d'une étude où des patientes

présentant un diabète gestationnel étaient randomisées en 2 groupes : le premier groupe bénéficiait d'un suivi adapté (monitorage glycémique, mesures hygiéno-diététiques et traitement le cas échéant), le deuxième d'un suivi classique de grossesse. ACHOIS a mis en évidence l'augmentation des complications périnatales en cas d'absence de suivi et de prise en charge adaptés.

Il est donc capital de mettre en place une stratégie de dépistage du diabète gestationnel pour instaurer une prise en charge précoce et efficace afin d'en diminuer les complications à court et à long terme. Moss et al.(38) dans l'analyse secondaire des données de cet essai, ont calculé que la prise en charge thérapeutique de 100 femmes ayant un DG permettait d'éviter 2,2 complications néonatales sévères et 1 décès périnatal.

1.6 Les recommandations françaises

En décembre 2010, le CNGOF (Collège National des Gynécologues Obstétriciens de France) a émis de nouvelles recommandations pour le dépistage du diabète gestationnel(39). Celles-ci sont basées sur les résultats d'HAPO (2)et les recommandations de l'IADPSG(1). Il préconise donc la réalisation d'une glycémie à jeun dès le 1^{er} trimestre de la grossesse puis une HGPO75g entre 24 et 28 SA.

Le CNGOF diffère de l'IADPSG par un choix de stratégie dite ciblée par l'adjonction de facteurs de risques devant être présents pour proposer la glycémie à jeun et une HGPO 75 g aux femmes enceintes. Ces facteurs de risque sont en rapport avec ceux recommandés par le groupe NICE. Le CNGOF a choisi de mettre en exergue 4 facteurs de risque :

- âge supérieur à 35 ans
- indice de masse corporelle supérieur à 25 kg/m², en début de grossesse
- antécédent familial au 1^{er} degré de diabète de type 2
- antécédent personnel de diabète gestationnel ou d'enfant macrosome.

Il s'agit des 4 facteurs de risques les plus souvent rapportés dans la littérature(5).

2 Matériels et méthodes

Notre étude vise à objectiver l'existence d'un seuil glycémique à jeun au 1^{er} trimestre de gestation prédictif de diabète gestationnel. Pour cela nous avons réalisé une étude prospective multicentrique au sein de l'Hôpital de la Mère et de l'Enfant au CHU de Limoges (HME) et du Centre Hospitalier de Tulle.

Notre approche a consisté à réaliser, chez toutes les femmes enceintes suivies dans ces centres, une glycémie à jeun au 1^{er} trimestre lors du bilan de début de grossesse. En fonction des résultats, les patientes étaient divisées en trois groupes selon les critères du CNGOF et de l'IADPSG :

- un premier groupe de patientes présentant une glycémie supérieure à 1,26 g/L à jeun : « overt diabetes » ou diabète de type 2 patent (DT2)
- un deuxième groupe de patientes présentant une glycémie à jeun comprise entre 0,92 g/L et 1,26 g/L : « diabète gestationnel diagnostiqué au 1^{er} trimestre » (DGT1)
- un dernier groupe de patientes ayant une glycémie à jeun inférieure à 0,92 g/L.

Les patientes de ce dernier groupe ont par la suite bénéficié d'une hyperglycémie provoquée orale à 75g entre 24 et 28 semaines d'aménorrhée de façon systématique et indépendante des facteurs de risque. Elles ont été par la suite séparées en 2 groupes en fonction des résultats du test diagnostique : « diabète gestationnel diagnostiqué au 2^{ème} trimestre » (DGT2) et « non diabétique » (ND).

Le schéma 4 résume le protocole de l'étude.

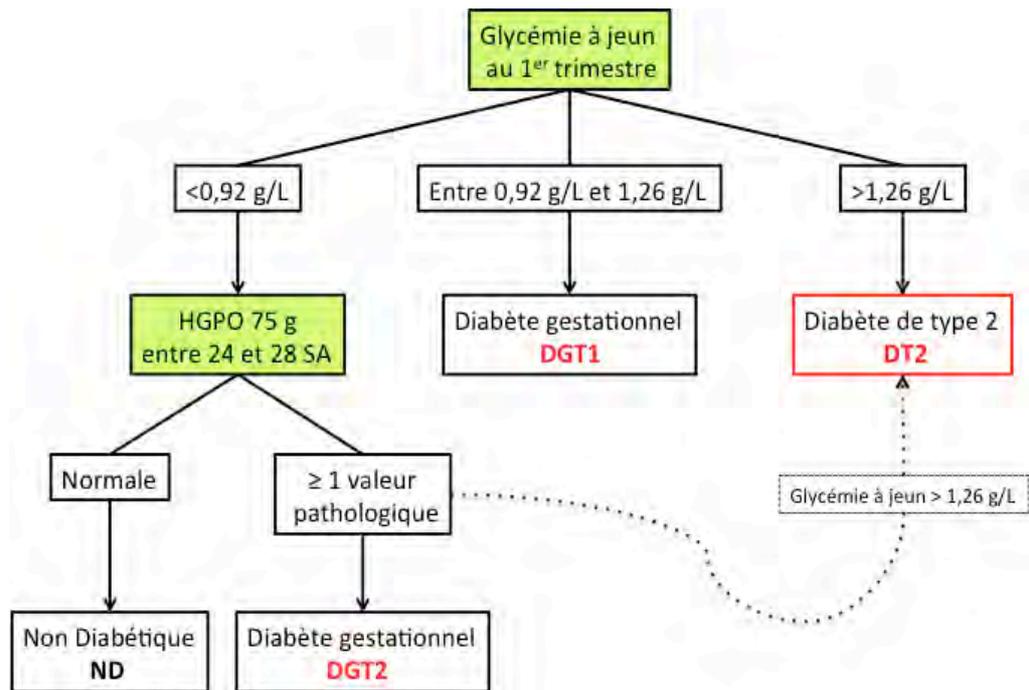


Schéma 4 : Protocole de notre étude

L'objectif principal de l'étude était d'objectiver l'existence éventuelle d'un seuil glycémique au 1^{er} trimestre, prédictif de diabète gestationnel.

Les objectifs secondaires visaient à évaluer la survenue de complications maternelles et fœtales et à mesurer l'impact des facteurs de risque mis en exergue par le CNGOF.

Les complications fœtales sont représentées par la prématurité (terme à l'accouchement inférieur à 37SA, divisée en grande prématurité avant 34 SA et en prématurité entre 34 et 37 SA), la macrosomie (poids de naissance supérieur au 97^{ème} percentile), le retard de croissance intra utérin (poids de naissance inférieur au 10^{ème} percentile, RCIU), la mort fœtale in utéro (MFIU), la présence d'une anomalie chromosomique et les malformations fœtales.

Les complications maternelles retenues sont l'hypertension artérielle (HTA) gravidique, la pré éclampsie et le HELLP syndrome.

L'HTA gravidique est définie par une pression artérielle systolique supérieure à 140 mm de mercure et/ou une pression artérielle diastolique supérieure à 90 mm de mercure isolée, sans protéinurie apparue à partir de la vingtième semaine d'aménorrhée en l'absence d'antécédent d'hypertension artérielle.

La pré-éclampsie est caractérisée par une hypertension artérielle gravidique combinée avec une protéinurie supérieure à 0,3 g par 24h.

Le HELLP syndrome est défini par une hémolyse associée à une cytolysse et une thrombopénie dans un contexte d'hypertension artérielle gravidique.

Les facteurs de risque sont ceux validés par la littérature et repris par le CNGOF

Le recueil des données pour les patientes suivies à Limoges a été fait à l'aide du dossier médical informatisé FILEMAKER et des informations retrouvées dans les dossiers d'éducation thérapeutique « diabète gestationnel » du service d'Endocrinologie, Diabétologie et Maladies Métaboliques de l'Hôpital du Cluzeau. Les intervenants extrahospitaliers (médecins généralistes et gynécologues) ont été sensibilisés par un courrier expliquant notre démarche.

Pour celles suivies à Tulle, il s'est fait à partir du dossier médical des patientes.

Les données recensées étaient :

- l'âge
- l'indice de masse corporelle en début de grossesse
- les antécédents personnels de macrosomie ou de diabète gestationnel
- les antécédents familiaux au 1^{er} degré de diabète de type 2
- la glycémie à jeun
- les valeurs de l'HGPO
- le poids de naissance
- le terme
- les complications maternelles : HTA gravidique, pré-éclampsie et HELLP syndrome
- les complications fœtales : RCIU, macrosomie, MFIU, anomalie chromosomique, malformation fœtale, prématurité.

Les patientes incluses sont celles ayant accouché au sein de l'HME entre le 1^{er} septembre 2011 et le 31 décembre 2012 ainsi qu'à l'hôpital de Tulle entre le 1^{er} juin 2012 et le 31 décembre 2012 et ayant bénéficié d'une glycémie à jeun au 1^{er} trimestre et d'une HGPO le cas échéant.

Les patientes diagnostiquées avec un diabète gestationnel ou un diabète de type 2 ont été adressées pour une prise en charge diététique, nutritionnelle. Elles ont bénéficiée d'une éducation thérapeutique et de la mise en place d'une surveillance par auto-surveillance glycémique.

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SAS 9.1.3 (SAS Institute, Cary, USA).

Les résultats des variables quantitatives sont présentés sous la forme de moyenne \pm écart type, minimum, maximum et médiane. Ceux des variables qualitatives sont exprimés en fréquences et pourcentage. Les comparaisons de variables qualitatives entre les 2 groupes considérés ont été réalisées par de test du Chi 2 ou des tests exacts de Fisher en fonction des effectifs théoriques dans les variables considérées. Les distributions des variables quantitatives entre les 2 groupes ont été comparées par des tests t de Student pour séries non appariées. Un modèle de régression logistique a été utilisé. Une analyse univariée a été suivie par une analyse multivariée. Pour entrer dans le premier modèle multivarié les variables devaient présenter en analyse univariée un degré de significativité $\leq 0,20$. Le modèle multivarié a été simplifié en utilisant la méthode pas à pas descendante pour aboutir au modèle final. Des interactions pertinentes entre variables présentes dans le modèle final ont été recherchées.

Le seuil de significativité retenu pour l'ensemble des statistiques est de 0,05.

Pour objectiver l'existence d'un seuil glycémique au 1^{er} trimestre prédictif de diabète gestationnel, une courbe ROC (Receiving Operator Characteristics) a été réalisée.

3 Résultats

3.1 Description de la population

Sur les 4099 patientes ayant accouché entre le 1^{er} septembre 2011 et le 31 décembre 2012 au CHU de Limoges et entre le 1^{er} juin 2012 et le 31 décembre 2012 au Centre Hospitalier de Tulle, 2112 patientes ont été incluses. Les patientes exclues correspondaient aux patientes dont les données n'ont pu être retrouvées ou celles ayant bénéficié d'une autre méthode de dépistage (O'Sullivan avec HGPO 100g ou pas de glycémie à jeun) ainsi que les patientes présentant un diabète de type 1 ou 2 préalable à la grossesse. Les caractéristiques de notre population sont résumées dans le tableau 2.

Tableau 2 : Caractéristiques de la population de l'étude

	Moyenne	Ecart-type	Minimum	Maximum	Médiane
Age (ans)	29,88	5,69	16	52	30
IMC (kg/m²)	24,86	5,88	14,9	63,7	23,4
Terme (SA)	38,78	2,89	16,43	42,14	39,43
Poids de naissance (g)	3153	643	85	4900	3200
Glycémie à jeun au 1^{er} trimestre (g/L)	0,82	0,11	0,52	2,44	0,81
HGPO 0 (g/L)	0,80	0,10	0,52	1,51	0,78
HGPO 1 (g/L)	1,31	0,31	0,54	2,89	1,28
HGPO 2 (g/L)	1,13	0,29	0,4	3,28	1,09

La moyenne d'âge était de 29,88 ans \pm 5,69 [16 ; 52] avec une médiane à 30 ans. 452 patientes (21,40%) étaient âgées de plus de 35 ans.

L'IMC moyen était de 24,86 kg/m² \pm 5,88 [14,9 ; 63,7] avec une médiane à 23,4 kg/m². 825 patientes soit 39,06% des patientes avaient un IMC supérieur à 25 kg/m².

Le terme moyen à l'accouchement étaient de 38,78 SA \pm 2,89 [16,43 ; 42,14] avec une médiane à 39,43 SA.

Le poids foetal moyen de naissance (PN) était à 3153 grammes \pm 643 [85 ; 4900], avec une médiane à 3200 grammes.

La glycémie à jeun au 1^{er} trimestre (GAJ) moyenne était à 0,82 g/L \pm 0,11 [0,52 ; 2,44] avec une médiane à 0,81. La glycémie à jeun (HGPO 0) lors de l'HGPO était à 0,80 g/L \pm 0,10 [0,55 ; 1,51] avec une médiane à 0,78 g/L. A la 1^{ère} heure post charge (HGPO 1), la glycémie moyenne était à 1,31 g/L \pm 0,31 [0,54 ; 2,89] avec une médiane à 1,28 g/L. Lors de la glycémie à 2h post charge (HGPO 2), la glycémie moyenne était à 1,13 g/L \pm 0,29 [0,4 ; 3,28] avec une médiane à 1,09 g/L.

Sur l'ensemble des patientes, 17 ont été diagnostiquées diabétiques de type 2 (DT2), 198 ont présenté un diabète gestationnel diagnostiqué au premier trimestre (DGT1), 297 au deuxième trimestre (DGT2).

Pour le groupe des patientes non diabétiques (n = 1599, ND), la moyenne d'âge était à 29,31 ans \pm 5,50 [16 ; 48] avec une médiane à 30 ans. 18,20% (n=291) des patientes avaient plus de 35 ans.

L'IMC moyen était à 24,14 kg/m² \pm 5,44 [15 ; 63,7] avec une médiane à 22,80 kg/m². 540 patientes (33,77%) avaient un IMC en début de grossesse supérieur à 25 kg/m².

Le terme moyen à l'accouchement était de 38,86 SA \pm 3,45 [21,29 ; 42,14] avec une médiane à 39,43.

Le PN moyen était à 3133 g \pm 635 [85 ; 4850] avec une médiane à 3182.

La GAJ moyenne était à 0,79 g/L \pm 0,06 [0,52 ; 0,91], avec une médiane à 0,80. L'HGPO 0 moyenne et médiane étaient à 0,77 g/L \pm 0,06 [0,52 ; 0,91]. L'HGPO 1 moyenne et médiane était à 1,20 g/L \pm 0,25 [0,54 ; 1,80]. L'HGPO 2 médiane et moyenne étaient à 1,04 g/L \pm 0,20 [0,40 ; 1,52].

Pour le groupe DT2, 10 patientes ont été diagnostiquées au 1^{er} trimestre et 7 au 2^{ème} trimestre devant une glycémie à jeun supérieure à 1,26 g/L. L'âge moyen était de 32,76 ans \pm 5,68 [23 ; 42] avec une médiane à 33,00 ans avec 5 patientes (29,41%) de plus de 35 ans.

L'IMC moyen de ces patientes était de 27,81 kg/m² \pm 5,85 [20,8 ; 41,9] avec une médiane à 27,17 kg/m² dont 8 avec un IMC supérieur à 25 kg/m² soit 47,06 %.

Le terme moyen à l'accouchement était de 38,65 SA \pm 2,36 [30,86; 40,86] avec une médiane à 27,17 SA.

Le PN moyen était à 3384 grammes \pm 737 [1920 ; 4610] avec une médiane à 3530 grammes.

La GAJ moyenne était de 1,56 g/L \pm 0,48 [0,84 ; 2,44] avec une médiane à 1,61 g/L. L'HGPO 0 moyenne était à 1,37 g/L \pm 0,07 [1,26 ; 1,51] avec une médiane à 1,38. L'HGPO 1 moyenne était à 2,34 g/L \pm 0,40 [1,54 ; 2,74] avec une médiane à 2,51. L'HGPO 2 moyenne était à 2,29 g/L \pm 0,53 [1,23 ; 3,00] avec une médiane à 2,35 g/L.

Pour les 198 patientes du groupe DGT1, la moyenne d'âge était à 31,69 ans \pm 6,08 [18 ; 46] avec une médiane à 32 (p<0,0001) dont 33,84% (n = 67) de plus de 35 ans.

L'IMC moyen était à 28,13 kg/m² \pm 7,30 [14,9; 56,4] avec une médiane à 26,85 kg/m² (p<0,0001) et 123 patientes (62,12%) avec un IMC supérieur à 25 kg/m².

Le terme moyen à l'accouchement était de 38,76 SA \pm 3,39 [16,43 ; 42] avec une moyenne à 39,29 SA (p=0,3653).

Le PN moyen était à 3204 grammes \pm 677 [105 ; 4900] avec une médiane à 3270 grammes (p=0,2429).

La GAJ moyenne était de 0,98 g/L \pm 0,06 [0,92 ; 1,24] avec une médiane à 0,96 g/L.

Pour le groupe DGT2 (n = 297), l'âge moyen de ces patientes était à 31,56 ans \pm 5,84 (p<0,0001) [19 ; 52] avec une médiane à 32 ans (p<0,0001). 89 patientes (29,87%) était âgées de plus de 35 ans.

L'IMC moyen était à 26,42 kg/m² \pm 6,06 (p<0,0001) [5,60 ; 56,04] avec une médiane à 26,44 kg/m². 153 patientes soit 51,68 % des patientes avaient un IMC supérieur à 25 kg/m² en début de grossesse.

Le terme moyen à l'accouchement était de 39,43 SA \pm 2,36 [24 ; 42,14] avec une médiane à 38,90 SA (p=0,4471).

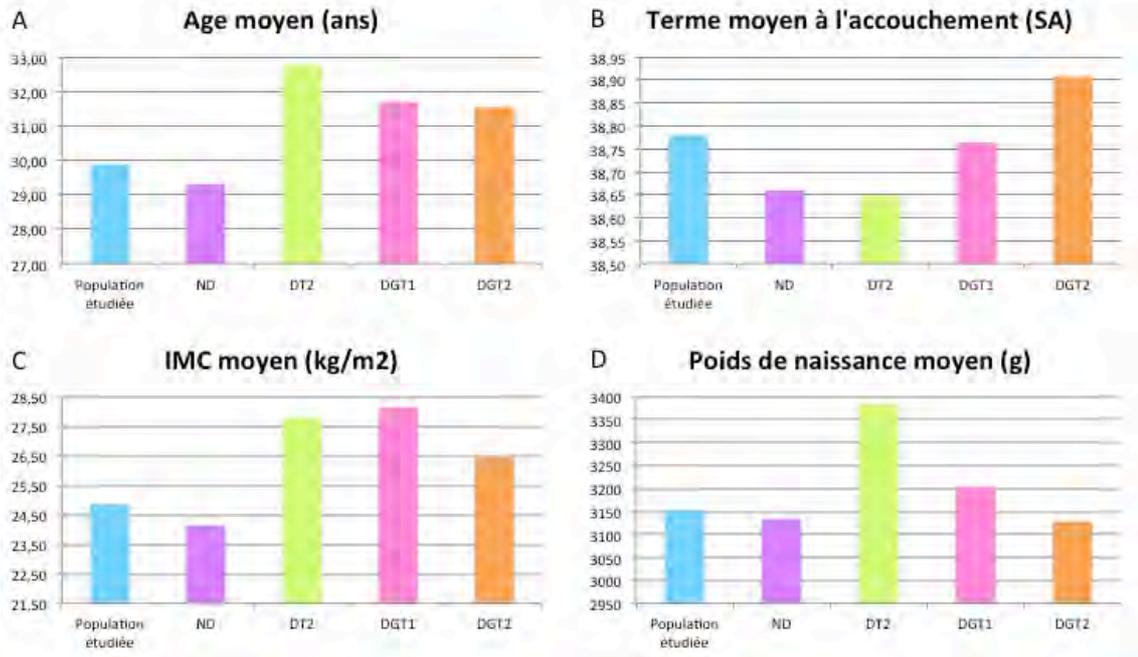
Le PN moyen était de 3214 grammes \pm 649 [680 ; 4900] avec une médiane à 3124 grammes (p=0,0292).

La GAJ moyenne était à 0,83 g/L \pm 0,06 [0,69 ; 0,91] avec une médiane à 0,83 g/L.

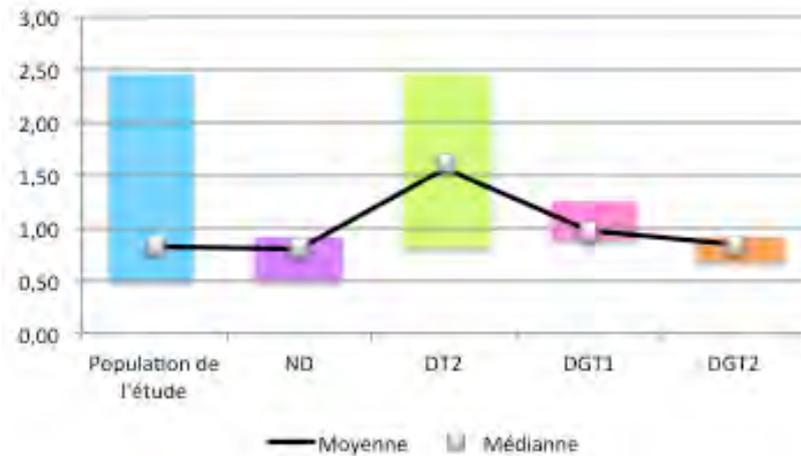
Les différentes caractéristiques des groupes sont résumées dans le tableau 3 et les graphiques 1 et 2.

Tableau 3 : Caractéristiques des différents groupes

	ND (n=1599)	DT2 (n=17)	DGT1 (n=198)	DGT2 (n = 297)	Total (n=2112)
Age (ans)	29,31	32,76	31,69	31,56	29,88
IMC (kg/m²)	24,14	27,81	28,13	25,15	24,86
Terme (SA)	38,88	38,65	38,76	39,43	38,78
Poids de naissance (g)	3133	3384	3204	3214	3153
Glycémie à jeun au 1^{er} trimestre (g/L)	0,79	1,56	0,98	0,83	0,82



Graphique 1 : Différentes caractéristiques des groupes (A : âge moyen, B : terme moyen à l'accouchement, C : IMC moyen en début de grossesse, D : poids fœtal moyen à la naissance)



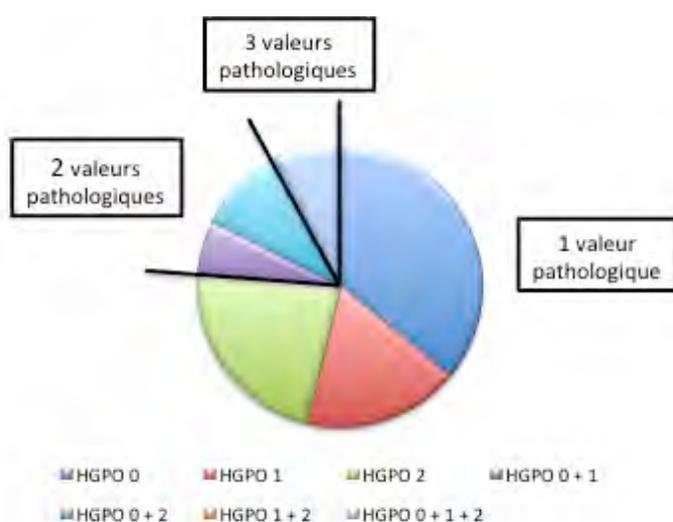
Graphique 2 : Glycémie à jeun en g/L (minimum, maximum, moyenne et médiane) dans les différents groupes

L'HGPO 0 moyenne était de 0,92g/L \pm 0,1 [0,65 ; 1,20] avec une médiane à 0,89. 147 patientes présentaient une valeur pathologique.

L'HGPO 1 moyenne était à 1,73 g/L \pm 0,30 [0,64 ; 2,89] avec une médiane à 1,69. 123 patientes présentaient une valeur pathologique pour l'HGPO 1.

L'HGPO 2 moyenne était à 1,48 g/L \pm 0,30 [0,57 ; 3,28] avec une médiane à 1,43 g/L. 120 patientes présentaient une valeur pathologique.

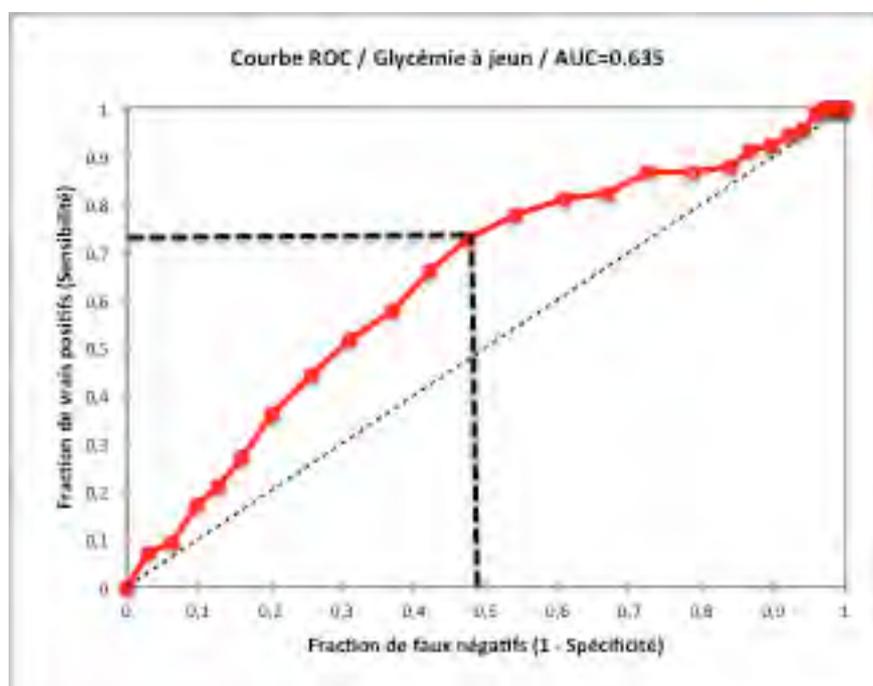
Sur les 297 patientes, 227 présentaient 1 valeur pathologique (107 pour l'HGPO 0, 53 pour l'HGPO 1, 67 pour l'HGPO 2), 48 présentaient 2 valeurs pathologiques (18 à H0 et H1, 30 à H2 et H3, aucune à H1 et H3) et 22 avaient les 3 valeurs pathologiques.



Graphique 3 : Répartition des valeurs pathologiques de l'HGPO dans le groupe DGT2

3.2 Objectif principal : Seuil glycémique au 1^{er} trimestre

L'objectif principal de notre étude était d'objectiver l'existence d'un seuil glycémique au 1^{er} trimestre prédictif de diabète gestationnel. Nous nous sommes donc intéressés au groupe DGT2 et avons réalisé une courbe ROC (graphique 4). Ces patientes présentaient une glycémie à jeun moyenne et médiane à 0,83 g/L.



Graphique 4 : Courbe ROC de la glycémie à jeun

La courbe ROC met en évidence une valeur seuil à 0,80 g/L. Pour ce seuil, il y a une sensibilité à 72,9% et une spécificité à 52,7%. Pour cette valeur on retrouve un rapport de vraisemblance positif (RV+) à 1,54 et un rapport de vraisemblance négatif (RV-) à 0,51 avec un aire sous la courbe (AUC) à 0,635. De plus la valeur prédictive positive (VPP) observée pour cette valeur est de 20% et la valeur prédictive négative (VPN) de 91%.

Les autres valeurs retrouvées sont dans le tableau 4.

Tableau 4 : Valeurs de la courbe ROC pour la glycémie à jeun au 1^{er} trimestre comme facteur prédictif de diabète gestationnel

Glycémie à jeun (g/L)	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN	LR+	LR-
0,550	1,000	0,001	0,146	1,000	1,001	0,000
0,600	1,000	0,002	0,146	1,000	1,002	0,000
0,630	1,000	0,004	0,146	1,000	1,004	0,000
0,640	1,000	0,005	0,146	1,000	1,005	0,000
0,650	1,000	0,011	0,147	1,000	1,011	0,000
0,660	1,000	0,013	0,147	1,000	1,014	0,000
0,670	1,000	0,019	0,148	1,000	1,020	0,000
0,680	1,000	0,030	0,150	1,000	1,031	0,000
0,690	0,986	0,040	0,149	0,943	1,027	0,355
0,700	0,957	0,058	0,148	0,889	1,017	0,733
0,710	0,943	0,077	0,148	0,887	1,021	0,745
0,720	0,921	0,102	0,149	0,884	1,026	0,768
0,730	0,907	0,134	0,152	0,894	1,047	0,693
0,740	0,879	0,160	0,151	0,885	1,045	0,761
0,750	0,864	0,213	0,158	0,902	1,098	0,637
0,760	0,864	0,276	0,169	0,923	1,195	0,491
0,770	0,821	0,330	0,173	0,916	1,226	0,541
0,780	0,807	0,392	0,185	0,923	1,328	0,492
0,790	0,779	0,459	0,197	0,924	1,440	0,482
0,800	0,729	0,527	0,208	0,919	1,542	0,515
0,810	0,657	0,580	0,211	0,908	1,564	0,591
0,820	0,579	0,632	0,211	0,898	1,573	0,667
0,830	0,514	0,689	0,220	0,893	1,656	0,705
0,840	0,443	0,743	0,227	0,887	1,723	0,750
0,850	0,357	0,799	0,233	0,879	1,777	0,805
0,860	0,271	0,838	0,222	0,871	1,676	0,869
0,870	0,207	0,873	0,218	0,866	1,635	0,908
0,880	0,171	0,904	0,233	0,865	1,782	0,917
0,890	0,093	0,937	0,200	0,858	1,466	0,968
0,900	0,071	0,971	0,294	0,860	2,443	0,957
0,910	0,000	1,000		0,854		1,000

Tableau 5 : caractéristiques de patientes non diabétiques (n=1599) en fonction du seuil glycémique de 0,80 g/L

	ND > 0,80 g/L (n=807)	ND < 0,80 g/L (n=792)	P
Age moyen (ans)	29,91 ± 5,44	28,69 ± 5,50	<i>p < 0,0001*</i>
Age > 35 ans	160	130	<i>p > 0,05</i>
Terme moyen à l'accouchement (SA)	39,08 ± 3,06	38,40 ± 3,66	<i>p < 0,3</i>
IMC moyen en début de grossesse (kg/m²)	24,28 ± 5,78	23,58 ± 5,01	<i>p < 0,0001*</i>
IMC > 25 kg/m²	299	238	<i>p < 0,001*</i>
Poids de naissance moyen (g)	3173 ± 85	3092 ± 225	<i>p = 0,0111*</i>
Glycémie à jeun moyenne (g/L)	0,84 ± 0,03	0,74 ± 0,04	<i>p < 0,001*</i>
Antécédents de DG	27	12	<i>p < 0,02*</i>
Antécédents de DT2	96	89	<i>p > 0,30</i>
HTA maternelle	25	18	<i>p > 0,20</i>
Pré éclampsie	20	14	<i>p > 0,50</i>
HELLP	3	1	<i>p > 0,50</i>
RCIU	45	63	<i>p < 0,02*</i>
Macrosomie	36	25	<i>p > 0,20</i>
Malformations fœtales	9	5	<i>p > 0,20</i>
Anomalies chromosomiques	7	13	<i>p > 0,30</i>
Prématurité < 34 SA	31	38	<i>p > 0,30</i>
Prématurité entre 34 et 37 SA	45	48	<i>p > 0,50</i>

Tableau 6 : caractéristiques de patientes du groupe DGT2 (n=) en fonction du seuil glycémique de 0,80 g/L

	DGT2 > 0,80 g/L	DGT2 < 0,80 g/L	p
Age moyen (ans)	31,79 ± 6,19	30,26 ± 6,22	> 0,3
Age > 35 ans	72	18	
Terme moyen à l'accouchement (SA)	39,90 ± 1,01	38,91 ± 2,00	
IMC moyen en début de grossesse (kg/m²)	27,02 ± 6,86	24,15 ± 4,02	
IMC > 25 kg/m²	123	31	
Poids de naissance moyen (g)	3244 ± 570	3293 ± 403	
Glycémie à jeun moyenne (g/L)	0,85 ± 0,03	0,74 ± 0,03	
Antécédents de DG	28	7	
Antécédents de DT2	54	15	
HTA maternelle	13	2	
Pré éclampsie	9	3	
HELLP	2	0	
RCIU	10	5	
Macrosomie	12	4	
Malformations fœtales	1	10	
Anomalies chromosomiques	3	1	
Prématurité < 34 SA	19	3	
Prématurité entre 34 et 37 SA	10	3	

3.3 Objectifs secondaires

3.3.1 Complications fœtales

Les complications fœtales que nous avons choisi d'étudier sont le retard de croissance intra utérin (RCIU), la macrosomie, les anomalies chromosomiques, les malformations fœtales, les anomalies chromosomiques, la survenue d'une mort fœtale in utero (MFIU) et la prématurité. Les différents effectifs et leur répartition sont résumés dans le tableau 7.

Tableau 7 : effectifs des différentes complications fœtales par groupes

	ND	DT2	DGT1	DGT2	Total
RCIU	108	1	11	15	135
Macrosomie	61	3	15	16	95
Anomalies chromosomiques	20	1	2	4	27
Malformations fœtales	14	1	4	1	20
MFIU	14	0	2	0	16
Prématurité < 34 SA	69	1	8	13	91
Prématurité entre 34 et 37 SA	93	1	13	22	129

Il y avait 135 (6,39%) **RCIU** recensés au total dans la population étudiée, 108 (6,75%) dans le groupe ND, 1 (5,88%) dans le groupe DT2, 11 (5,56%) p = 0,5501 dans le groupe DGT1, 15 (5,03%) dans le groupe DGT2, p= 0,2676.

Sur les 95 (4,50%) nouveaux nés présentant une **macrosomie**, 61(3,81%) étaient nés de mère non diabétique, 3 (17,65%) de mères diabétiques de type 2 diagnostiquées pendant la grossesse, 15 (7,58%%) dans le groupe DGT1, 16 (5,37%) dans le groupe DGT2. Une association statistiquement significative a été mise en évidence entre la macrosomie et le

diabète gestationnel diagnostiqué au 1^{er} trimestre ($p = 0,0167$). En revanche l'association n'est pas significative pour les patientes diagnostiquées au 2^{ème} trimestre ($p = 0,3068$).

En ce qui concerne les **anomalies chromosomiques**, sur les 27 (1,28%) recensées, 20 (1,25%) étaient chez les patientes non diabétiques, 1 (5,88%) pour une patiente présentant un diabète de type 2, 2 (1,01%) chez des patientes DGT1, 4 (1,34%) chez des patientes DGT2, sans qu'aucune significativité statistique ne soit mise en évidence ($p > 0,05$).

Pour les **malformations fœtales**, 14 (0,95%) des 20 (0,88%) étaient chez des patientes du groupe ND, 1 (5,88%) dans le groupe DT2, 4 (2,02%) dans le groupe DT1, 1 (0,34%) dans le groupe DGT2. Aucune association significative sur le plan statistique n'a été mise en évidence ($p > 0,05$).

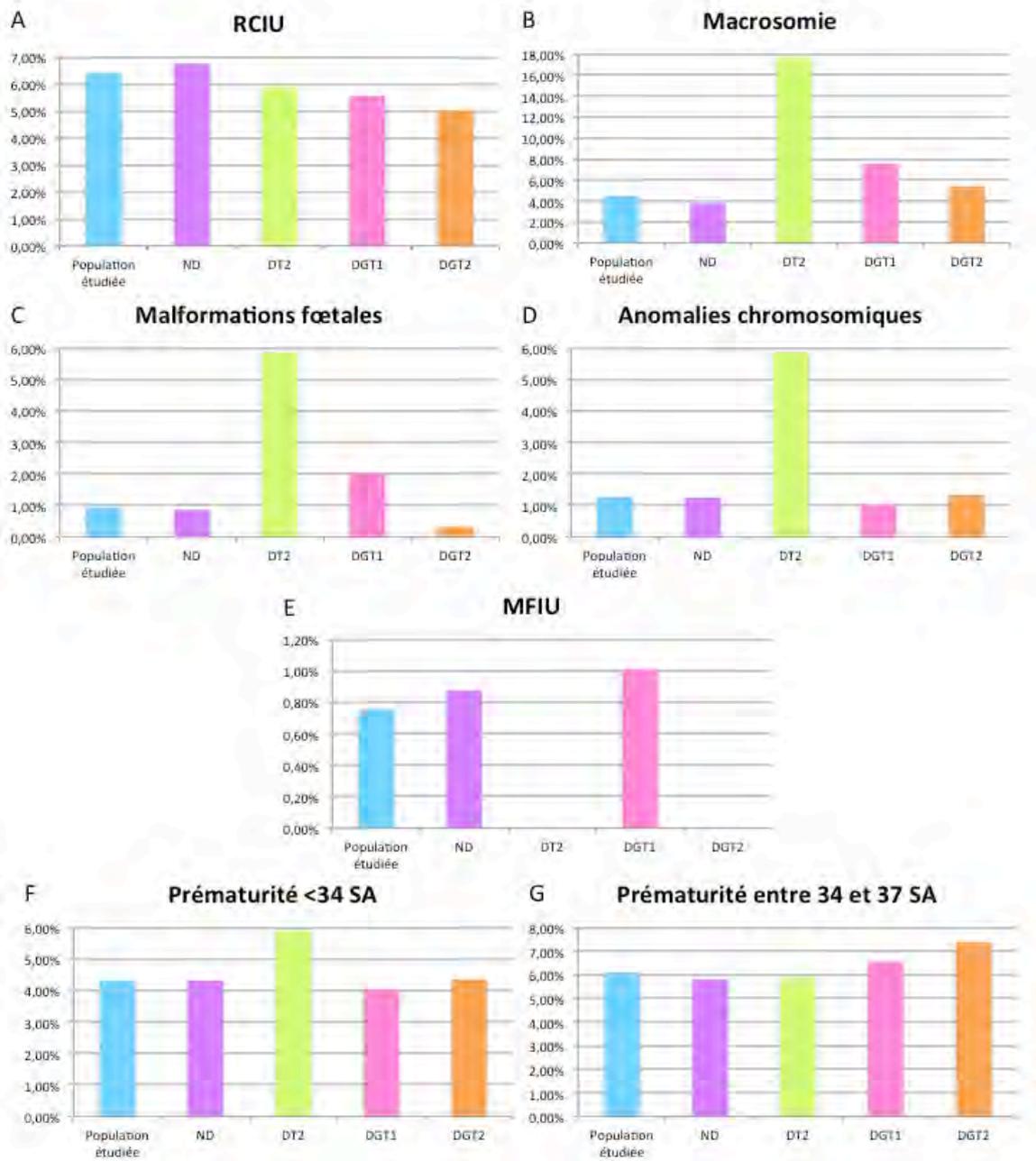
En ce qui concerne les **morts fœtales in utéro (MFIU)**, sur les 16 (0,76%) répertoriées, 14 (0,88%) étaient dans le groupe ND et 2 (1,01%) dans le groupe DGT1.

Il y avait 220 (10,41%) **accouchements prématurés** (avant 37SA) dont 91 (4,31%) avant 34SA et 129 (6,11%) entre 34 et 37 SA.

Sur les 91 accouchement survenus **avant 34 SA**, 69 (4,32%) étaient chez des patientes du groupe ND, 1 (5,88%) dans le groupe DT2, 8 (4,04%) dans le groupe DGT1, 13 (4,36%) dans le groupe DGT2.

Sur les 129 accouchement survenus **entre 34 et 37 SA**, 93 (5,82%) sont survenus chez des patients ND, 1 (5,88%) chez une patiente du groupe DT2, 13 (6,57%) dans le groupe DGT1, 22 (7,38%) dans le groupe DGT2.

Aucune association statistiquement significative n'a été mise en évidence ($p > 0,05$).



Graphique 5 : Complications fœtales : répartition par groupe
 (A : RCIU, B : Macrosomie, C : Malformations fœtales,
 D : Anomalies chromosomiques, E : MFIU,
 F : Prématurité < 34 SA, G : Prématurité entre 34 et 37 SA)

3.3.2 Complications maternelles

Les complications maternelles étudiées sont la survenue d'une HTA gravidique et ses complications la pré-éclampsie et le HELLP syndrome.

66 patientes ont présenté une **HTA gravidique** dont 43 dans le groupe ND, 1 dans le groupe DT2, 7 dans le groupe DGT1 et 15 dans le groupe DGT2 ($p = 0,0002$). On retrouve une association significative sur le plan statistique pour la survenue d'une HTA gravidique dans le groupe DGT2 ($p = 0,0125$).

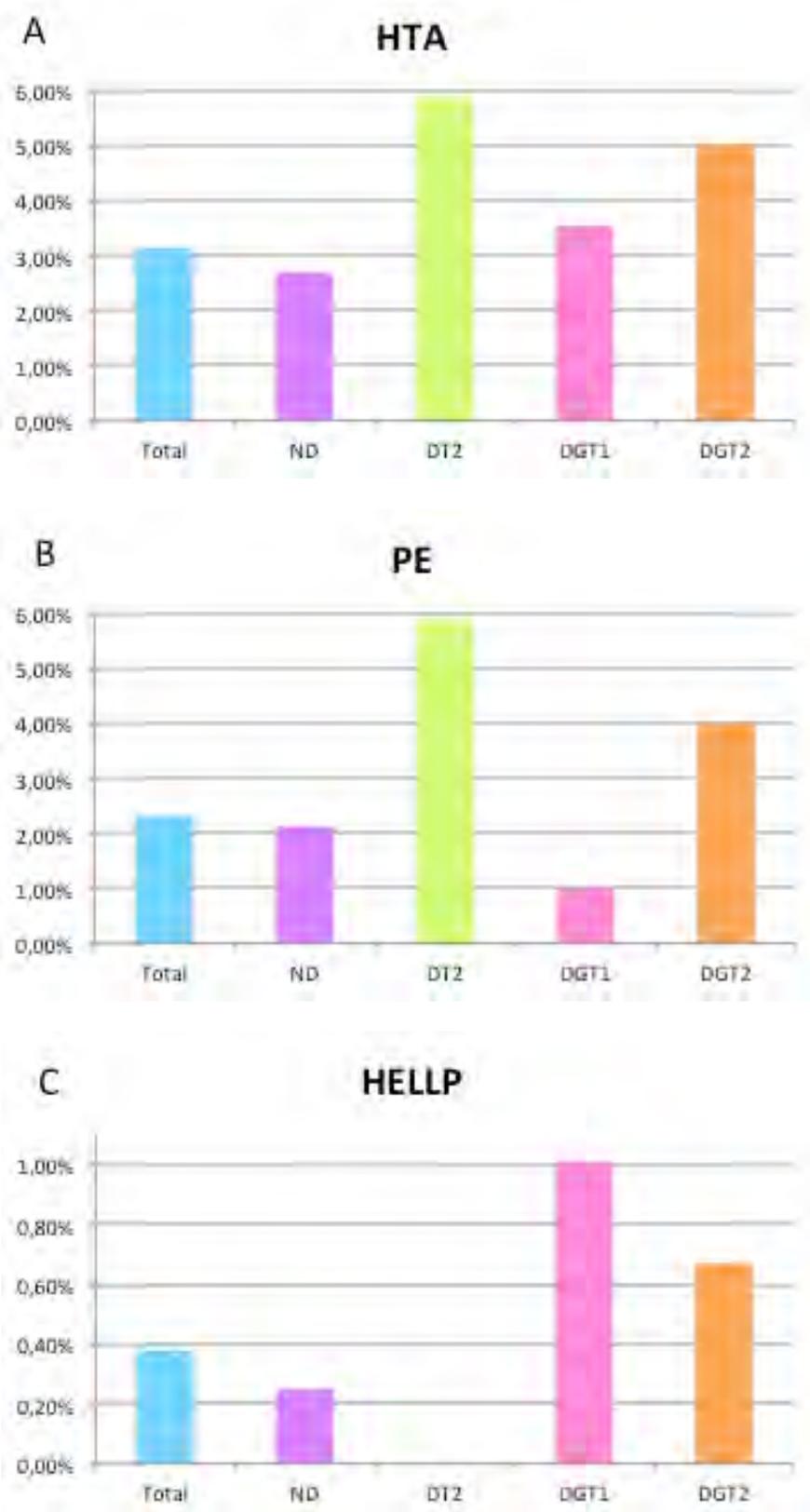
Sur les 49 patientes ayant présenté une **pré-éclampsie**, 34 étaient dans le groupe ND, 1 dans le groupe DT2, 2 dans le groupe DGT1, 12 dans le groupe DGT2 ($p=0,0002$).

Sur les 8 patientes ayant présenté un **HELLP syndrome**, 4 étaient non diabétiques, 2 présentaient un DG diagnostiqué au 1^{er} trimestre et 2 au 2^{ème} trimestre. Aucune association statistiquement significative n'a été mise en évidence ($p > 0,05$).

Ces résultats sont résumés dans le graphique 6 et le tableau 8.

Tableau 8 : Répartition des complications maternelles par groupes

	ND	DT2	DGT1	DGT2	Total
HTA gravidique	43	1	7	15	66
Pré éclampsie	34	1	2	12	49
HELLP Syndrome	4	0	2	2	8



Graphique 6 : Complications maternelles : répartition des différents effectifs par groupe (A : HTA, B : Pré-éclampsie, C : HELLP)

3.3.3 Facteurs de risque du CNGOF

Les facteurs de risque mis en exergue par le CNGOF sont l'âge maternel supérieur à 35 ans, un IMC en début de grossesse supérieur à 25 kg/m², les antécédents personnels de diabète gestationnel ou de macrosomie et les antécédents familiaux au 1^{er} degré de diabète de type 2 (tableau 9).

En ce qui concerne l'âge, 452 (21,40%) patientes avaient plus de 35 ans. 291 (64,38%) d'entre elles n'étaient pas diabétiques, 5 (1,1%) ont été diagnostiquées avec un diabète de type 2, 156 (34,51%) ont présenté un diabète gestationnel, 67 (14,82%) au premier trimestre, 89 (19,69%) au 2^{ème} trimestre.

825 (39,06%) patientes présentaient un **IMC** en début de grossesse supérieur à 25 kg/m². Il s'agit du facteur de risque le plus représenté. 540 (65,45%) d'entre elles étaient dans le groupe ND, 8 (0,97%) dans le groupe DT2, 123 (14,91%) dans le groupe DGT1 et 154 (18,67%) dans le groupe DGT2.

Sur les 295 (13,98%) patientes présentant des **antécédents familiaux au 1^{er} degré de diabète de type 2**, 170 (57,63%) étaient dans le groupe ND, 4 (1,36%) dans le groupe DT2, 52 (17,63%) dans le groupe DGT2 et 69 (23,39%) dans le groupe DGT1.

Les **antécédents personnels de diabète gestationnel ou de macrosomie** étaient retrouvés chez 99 (4,69%) patientes, avec 28 patientes (28,28%) dans le groupe ND, 5 (5,05%) dans le groupe DT2, 31 (31,31%) dans le groupe DGT1 et 35 (35,35%) dans le groupe DGT2.

La présence de l'ensemble de ces facteurs de risque est significative sur le plan statistique dans la survenue d'un diabète de type 2 ainsi que d'un diabète gestationnel au 1^{er} ou au 2^{ème} trimestre avec tous les $p < 0,0001$.

Tableau 9 : Répartition des effectifs en fonction des facteurs de risque

	ND	DT2	DGT1	DGT2	Total
Age (ans)	291	5	67	89	452
IMC (kg/m²)	540	8	123	154	825
Antécédents familiaux de DT2	170	4	52	69	295
Antécédents personnels de DG ou de macrosomie	28	5	31	35	99

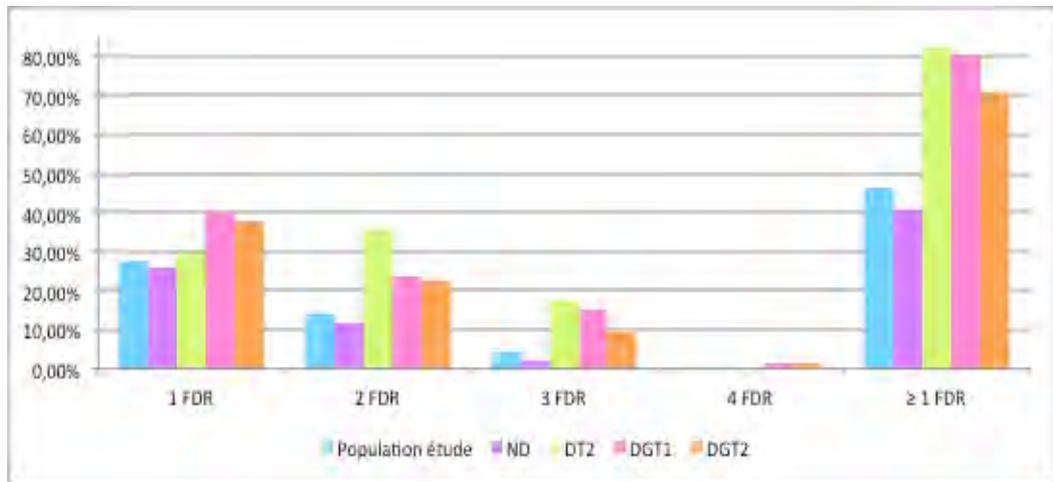
Nous nous sommes aussi intéressés à la prévalence des facteurs de risque. 46,54% de nos patientes présentaient au moins un facteur de risque : avec 27,77 % n'en ayant qu'un seul, 13,89% en ayant 2, 4,43% en ayant 3 et 0,45% les ayant tous les 4. Le détail est développé dans le tableau 10.

Dans le groupe des patientes diabétiques de type 2 (**DT2**) 82,35% des patientes présentaient au moins 1 facteur de risque : 29,41 % des patientes en avaient 1 seul, 35,29% deux, 17,65% trois et aucune en n'avait 4.

Dans le groupe **DGT1**, 80,20% des patientes avaient au moins 1 facteur de risque. 40,10% en avaient un, 23,35% en avaient 2, 15,23% en avaient trois et 1,52% en avaient quatre.

Dans le groupe **DGT2**, 71,04% des patientes présentaient au moins 1 facteur de risque. 37,71% avaient 1 facteur de risque, 22,56% deux, 9,43% trois et 1,35% en avaient 4.

40,40% des patientes non diabétiques (**ND**) présentaient au moins un facteur de risque. 26,14% avaient 1 facteur de risque, 11,76% en avaient 2, 2,31% en avaient 3 et 0,19% en avaient 4.

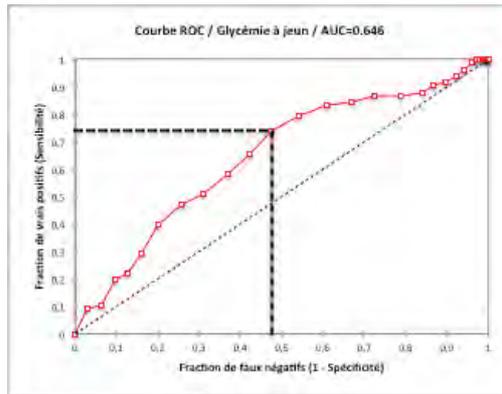


Graphique 7 : répartition des facteurs de risque en fonction des groupes

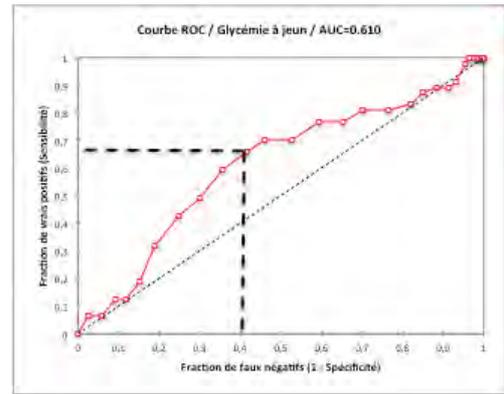
Tableau 10 : Récurrence des différents facteurs de risque

		ND	DT2	DGT1	DGT2	Total	Par classe
0 FDR (%)		953 (59,60)	3 (17,65)	40 (20,60)	87 (29,20)	1083 (53,46)	1083 (53,46)
1FDR	Age (%)	151 (9,44)	2 (11,76)	18 (9,09)	27 (9,06)	198 (10,30)	614 (27,77)
	BMI (%)	197 (13,32)	2 (11,76)	52 (26,26)	71 (23,83)	322 (14,56)	
	DG (%)	11 (0,67)	1 (5,88)	2 (1,01)	3 (1,00)	17 (0,77)	
	DT2 (%)	59 (3,69)	0 (0)	7 (3,54)	11 (3,69)	77 (3,48)	
2 FDR	Age + BMI (%)	80 (5,00)	2 (11,76)	17 (8,59)	23 (7,72)	122 (5,52)	307 (13,89)
	Age + DG (%)	5 (0,31)	0 (0)	1 (0,50)	3 (1,00)	9 (0,41)	
	Age + DT2 (%)	20 (1,25)	0 (0)	3 (1,52)	7 (2,35)	30 (1,36)	
	BMI + DG (%)	7 (0,44)	2 (11,76)	8 (4,04)	10 (3,36)	27 (1,22)	
	BMI + DT2 (%)	73 (4,57)	2 (11,76)	15 (7,76)	20 (6,71)	110 (4,98)	
	DG + DT2 (%)	3 (0,19)	0 (0)	2 (1,01)	4 (1,34)	9 (0,41)	
3 FDR	Age + BMI + DG (%)	7 (0,44)	1 (5,88)	8 (4,04)	5 (1,68)	21 (0,95)	98 (4,43)
	Age + BMI + DT2 (%)	20 (1,25)	1 (5,88)	15 (7,76)	17 (5,70)	53 (2,40)	
	Age + DG + DT2 (%)	4 (0,25)	0 (0)	2 (1,01)	2 (0,67)	8 (0,36)	
	BMI + DG + DT2 (%)	6 (0,38)	1 (5,88)	5 (2,52)	4 (1,34)	16 (0,72)	
4 FDR (%)		3 (0,19)	0 (0)	3 (1,52)	4 (1,34)	10 (0,45)	10 (0,45)
Total (%)		646 (40,40)	14 (83,35)	158 (79,80)	211 (70,80)	1029 (46,54)	1029

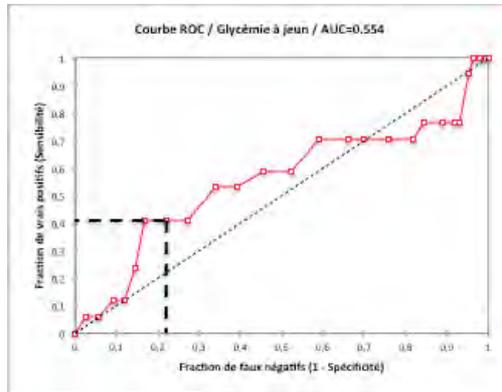
Lorsqu'on évalue la notion de présence d'au moins un facteur de risque pour le diagnostic de diabète gestationnel, on met en évidence une sensibilité de 74% avec une spécificité de 59,6% et une VPP à 37,3% avec une VPN à 88%.



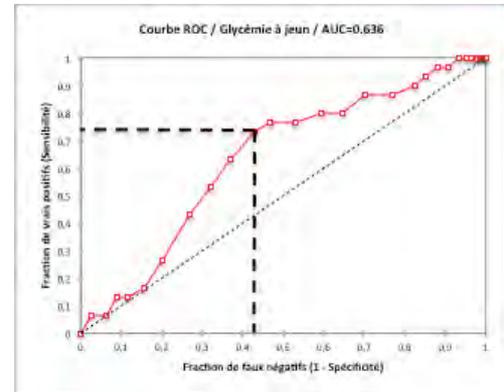
A : Au moins 1 facteur de risque
 Seuil : 0,80 g/L
 Se : 74,7 % Sp : 52
 VPP : 15,5% VPN : 94,5% AUC : 0,646



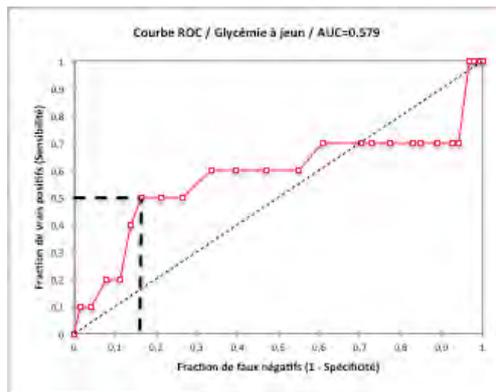
B : 1 seul facteur de risque
 Seuil : 0,81 g/L
 Se : 66% Sp : 58%
 VPP : 11,2% VPN : 95,6% AUC : 0,610



C : 1 facteur de risque hors IMC
 Seuil : 0,85 g/L
 Se : 41,2 % Sp : 83,1%
 VPP : 14,3% VPN : 95,4% AUC : 0,554



D : Facteur de risque : IMC
 Seuil : 0,85 g/L
 Se : 41,2% Sp : 83,1%
 VPP : 13% VPN : 96% AUC : 0,636



E : Facteur de risque : Age
 Seuil : 0,85 g/L
 Se : 50% Sp : 83%
 VPP : 16,7% VPN : 96,2% AUC : 0,579

Se : sensibilité
 Sp : spécificité
 VPP : Valeur prédictive positive
 VPN : Valeur prédictive négative
 AUC : Aire sous la courbe

Tableau 11 : Courbes ROC de la glycémie à jeun en fonction des facteurs de risque et caractéristiques associées au test
 (A : Patientes présentant au moins 1 facteur de risque ;
 B : Patientes présentant 1 seul facteur de risque ;
 C : Patientes présentant 1 facteur de risque hormis l'IMC ;
 D : Patientes ne présentant que l'IMC comme facteur de risque ;
 E : Patientes ne présentant que l'âge comme facteur de risque)

Si on s'intéresse au seuil glycémique à jeun chez les patientes présentant au moins 1 facteur de risque, la nouvelle courbe ROC (tableau 11) retrouve le même seuil glycémique à 0,80 g/L mais avec une sensibilité et une spécificité plus élevées à 74% et 52,7% respectivement avec une AUC à 0,646. Dans ce cas là, la VPN est de 94,7%.

Chez les patientes ne présentant qu'un seul facteur de risque le seuil se situe à 0,81 g/L avec une sensibilité de 66% et une spécificité de 58% avec une valeur prédictive négative de 95,6%.

En revanche le seuil est à 0,85 g/L avec une sensibilité à 41,2% et une spécificité à 83,1% avec une VPN à 95,4%.

Si on considère les patientes qui n'ont que l'IMC comme facteur de risque, le seuil est aussi à 0,85 g/L avec une sensibilité à 41,2% avec une spécificité à 83,1% avec une valeur prédictive négative à 96 %.

Les patientes qui n'ont que l'âge comme facteur de risque le risque, le seuil est aussi à 0,85 g/L avec une sensibilité à 50% et une spécificité de 83% avec une VPN de 96,2%.

Les résultats pour le seuil de 0,80 g/L à jeun dans ces différents sous groupes sont dans le tableau 12.

Tableau 12 : différentes caractéristiques des groupes de risque pour le seuil glycémique de 0,80 g/L

Groupes	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN
≥1 facteur de risque	74%	52,7%	15,5%	94,5%
1 facteur de risque	70,2%	53,9%	10,8%	95,8%
1 facteur de risque hors IMC	58,8%	54,6%	8,1%	95,1%
IMC seul	76,7%	53,4%	12,6%	96,3%
Age seul	60%	53%	7,8%	95,2%

4 Discussion

4.1 Population

Notre étude retrouve une proportion de 24,24% de diabète découverts pendant la grossesse : 0,80% de DT2, 9,37% de DGT1 et 14,06% de DGT2. En étudiant en particulier la population des femmes ayant accouché au CHU de Limoges en 2012, on retrouve une prévalence de 12,62% de diabète gestationnel diagnostiqué se répartissant en 4,59% au 1^{er} trimestre et 8,03% au 2^{ème} trimestre. Si on compare ces chiffres à ceux retrouvés lors d'une précédente étude effectuée dans notre centre, réalisée en 2008(40), on retrouve une augmentation de 4,62% de la prévalence du diabète gestationnel. Au point de vue national l'étude AUDIPOG retrouvait 3,5% et 4,5% de diabète gestationnel en 2004 et 2005(6). Cette augmentation était prévisible selon les résultats de l'étude HAPO(2).

En ce qui concerne les caractéristiques de nos groupes on se rend compte que les patientes présentant un diabète gestationnel ou de type 2 étaient plus âgées que les patientes non diabétiques, elles présentaient un IMC en début de grossesse supérieur et leurs fœtus présentaient un poids de naissance plus élevé. Au sein même des groupes de patientes diabétiques, celles présentant un diabète de type 2 étaient en moyenne plus âgées que celles diagnostiquées avec un diabète gestationnel. De façon parallèle, le poids de naissance des fœtus était supérieur. En revanche le terme à l'accouchement était inférieur.

Pour le groupe DGT1, les patientes présentaient un IMC moyen en début de grossesse supérieur aux autres patientes.

4.2 Glycémie à jeun

Un test de dépistage doit avoir plusieurs qualités. Il doit être efficace c'est à dire être sensible (avoir peu de faux négatifs) et spécifique (peu de faux positifs). Il doit aussi pouvoir être reproductible, simple, acceptable pour la population, fiable et économiquement viable.

La glycémie à jeun rentre dans cette catégorie. Il s'agit d'un examen beaucoup plus rapide, moins contraignant, moins désagréable et moins onéreux que l'HGPO.

Un des intérêts de la glycémie à jeun est son prix. Selon la nomenclature de la CPAM, une glycémie à jeun est cotée B5 soit 1,35 €. L'HGPO 75 n'a pas encore de code dans cette nomenclature. Elle est actuellement cotée B20 comme un test d'O'Sullivan, soit 5,40 €. Il y a donc une différence de 75% entre les deux actes.

Pour diminuer le coût et le temps nécessaire à cet examen certains suggèrent de ne pas faire la dernière glycémie (à H2) car seulement 2,1% des patientes étaient diagnostiqués sur cette valeur(39). Nos résultats diffèrent car 22,56% des patientes ont été diagnostiqués sur cette valeur.

Notre étude est la 1^{ère} étude prospective visant à étudier la glycémie à jeun au 1^{er} trimestre comme facteur prédictif de diabète gestationnel et son impact sur les complications maternelles et fœtales. Il s'agit, à notre connaissance, de la seule étude à ce jour prenant en compte les nouvelles recommandations de l'IADPSG. D'autres études ont analysé la glycémie à jeun au cours de la grossesse comme mode de dépistage du diabète gestationnel.

La normoglycémie pendant la grossesse varie peu. Une étude rétrospective réalisée sur 7846 patientes a analysé la glycémie veineuse à jeun sur une période s'étendant de 3 mois en pré-conceptionnel aux 4 mois suivant le post partum(41). Elle a permis d'évaluer la normoglycémie pendant la grossesse. La normoglycémie en début de grossesse diminuerait de 0,03 g/L pour atteindre des valeurs entre 0,78g/L et 0,81 g/L. Sa diminution se poursuivrait au 3ème trimestre pour atteindre une médiane à 0,76 g/L. De ce fait, les auteurs proposent d'extrapoler les valeurs mises en évidence grâce aux résultats d'HAPO au 1^{er} trimestre.

Dans notre étude nous retrouvons une glycémie moyenne à jeun au 1er trimestre de 0,79 g/L avec une médiane à 0,80 g/L chez les patientes non diabétiques. Les valeurs à jeun au 2ème trimestre étaient en moyenne de 0,77 g/L avec une médiane à 0,77g/L.

Les seuils glycémiques choisis par l'IADPSG sont basés sur un avis d'expert. Il s'agit d'un sur-risque de 75% de présenter des complications liées à l'hyperglycémie(42). Ces choix conduisent à une prévalence très importante du DG dans HAPO, 17,8%. Un odds ratio à 2 aurait entraîné une prévalence de 8,8%. Ce seuil n'a pas été choisi car le taux de complications des femmes présentant un sur-risque de 75% était proche de celui des patientes présentant un sur-risque de 100%. Les experts ont donc décidé du 75% de sur-risque pour déterminer les choix.

Nous avons nous aussi observés une augmentation de la prévalence du DG sans toutefois atteindre celle observée dans HAPO.

En 2000, une première étude d'*Agarwal & al.*(43) a étudié la glycémie à jeun comme facteur prédictif de diabète gestationnel dans une population à risque élevé de diabète gestationnel. Selon leurs résultats, une glycémie à

jeun inférieure à 0,75 g/L éliminerait le diagnostic de diabète gestationnel avec une sensibilité élevée à 93,1% et une glycémie supérieure à 0,95 g/L poserait le diagnostic de diabète gestationnel avec une spécificité élevée à 97,5% (cf. tableau 13). La valeur haute est en rapport avec les recommandations en vigueur actuellement.

Tableau 13 : D'après Agarwal & al. Selected threshold values of fasting plasma glucose (n=430) with associated test sensitivity, specificity, positive (PPV+) and negative (NPV-) predictive values; and likelihood ratios of positive (LR+) and negative (LR-) test result

Seuil mmol/l ≥ (g/L)	3.9 (0,70)	4.2 (0,75)	4.4 (0,80)	4.7 (0,85)	5.0 (0,90)	5.3 (0,95)	5.6 (1,00)	5.8 (1,05)
Sensibilité (%)	95.7	93.1	87.1	72.4	62.9	48.3	30.6	27.6
Spécificité (%)	20.7	38.5	61.2	80.6	89.5	97.5	98.7	98.7
VPP (%)	30.8	35.9	45.3	57.9	68.9	87.5	89.5	88.9
VPN (%)	92.9	93.8	92.8	88.8	86.7	83.6	80.1	78.7
RV+	1.21	1.51	2.24	3.73	5.99	18.95	24.05	21.66
RV-	0.21	0.18	0.21	0.34	0.41	0.53	0.70	0.73

En 2004, la même équipe (44) a étudié la glycémie à jeun chez 1685 patientes à haut risque de diabète gestationnel. Le test diagnostique utilisé était une HGPO 75g avec les anciens critères dits OMS. 333 patientes avaient été diagnostiquées avec un diabète gestationnel. Ils ont mis en évidence un seuil glycémique de 0,85 g/L à jeun. Avec ce seuil ils obtenaient une sensibilité de 78,1% avec une spécificité faible de 32,2% avec une valeur prédictive négative de 85,6%.

Une étude rétrospective, effectuée sur 135 patientes chez qui un diabète gestationnel a été diagnostiqué a posteriori avec les nouvelles valeurs recommandées(45). Cette étude a mis en évidence un seuil glycémique prédictif à jeun de diabète gestationnel entre 0,80 et 0,85 g/L avec respectivement des sensibilités de 75% et 55% et des spécificités de 52% et 75%. De façon parallèle, des valeurs d'IMC entre 25 et 28 kg/m² avaient des sensibilités de 60 et 40% respectivement et des spécificités de 72 et 86% pour prédire le risque de DG.

L'équipe d'*Agarwal* s'est par la suite intéressée à la simplification de la démarche diagnostique de l'IADPSG en utilisant 2 seuils glycémiques à jeun pour exclure ou poser le diagnostic de diabète gestationnel(46). Une glycémie inférieure à 0,80 g/L permettait d'exclure le diagnostic avec une sensibilité de 95,4%. En revanche une glycémie à jeun supérieure à 0,93 g/L posait le diagnostic avec une spécificité de 100%. Selon leurs résultats la réalisation d'une glycémie à jeun aurait permis d'éviter 50,6% des HGPO.

Nos résultats quant à eux sont en faveur d'un seuil aux alentours de 0,80 g/L avec une sensibilité de 72,9% et une spécificité de 64,3% ainsi qu'une VPP à 91%.

Si on se réfère à la valeur de 0,85 g/L à jeun comme suggéré dans la littérature, on retrouve une meilleure spécificité à 72,8% mais une sensibilité moindre à 35,3%. Ces valeurs ne sont pas adéquates pour un test de dépistage qui doit avoir une sensibilité élevée, pour éviter de ne pas diagnostiquer certains malades. En revanche on retrouve une spécificité élevée ce qui diminue le taux de patients diagnostiqués a tort.

Lorsqu'on s'intéresse au seuil glycémique de 0,80 g/L, chez les patientes non diabétiques (tableau 5), on se rend compte que les patientes qui ont une glycémie à jeun supérieure à ce seuil présentent plus de facteurs de risque. En effet dans ce groupe (n = 807) 54,65% des patientes avaient au moins 1 facteur de risque contre 25,88% pour celles avec une glycémie inférieure à ce seuil ($p < 0,0001$).

Quand on compare ces 2 groupes on se rend compte que les patientes ayant une glycémie à jeun supérieure à 0,80 g/L sont plus âgées (respectivement 29,91 ans en moyenne contre 28,69 ans $p < 0,0001$), qu'elles ont un IMC supérieur (24,28 kg/m^2 contre 23,58 kg/m^2 , $p < 0,0001$) avec une proportion de

patientes en surpoids et obèses significativement plus importante sur le plan statistique. Ces patientes ont un terme moyen à l'accouchement légèrement plus tardif (39,08 SA contre 38,40 SA, non significatif), leur fœtus pèsent significativement plus (3173 g contre 3092 g, $p = 0,0111$). En ce qui concerne les antécédents familiaux de diabète de type 2 au 1^{er} degré on ne retrouve pas de différence significative entre les 2 groupes, contrairement aux antécédents personnels de diabète gestationnel ou macrosomie qui sont significativement plus importants chez les patientes ayant une glycémie supérieur à 0,80 g/L.

En ce qui concerne les complications maternelles, il n'y a pas de différence entre les 2 groupes.

Pour les complications fœtales, on retrouve une tendance plus importante pour les RCIU dans le groupe des patientes ayant une glycémie à jeun inférieure à 0,80 g/L. Concernant les autres complications fœtales étudiées, il n'y a aucune différence significative entre les 2 groupes.

Les caractéristiques de ces deux groupes sont résumées dans le tableau 5.

Si on s'intéresse au même seuil chez les patientes du groupe DGT2, on ne retrouve aucune différence entre les 2 groupes (tableau 6). Elles présentent des complications fœtales et maternelles comparables.

Lorsqu'on ajoute la notion de facteur de risque lors de la réalisation de la courbe ROC (tableau 11), le seuil glycémique est identique mais on améliore la sensibilité qui passe de 72 à 74% sans modifier la spécificité (52,7%). Il faut toutefois noter une valeur prédictive négative élevée à 94,7%. Sachant que la valeur prédictive négative d'un test représente sa capacité à être négatif lorsque le sujet est indemne, cela permettrait de ne pas réaliser d'HGPO chez toutes les patientes qu'elles soit à risque ou non.

Si on considère les patientes qui ont un seul facteur de risque, même si le seuil de 0,80 g/L n'est pas celui mis en évidence par la courbe ROC, il y a toutefois une sensibilité et une spécificité semblable à la population tous risques confondus et la VPN reste élevée (95,8%). Dans ce groupe si on se concentre sur celles ne présentant que l'IMC comme facteur de risque, la VPN est d'autant plus élevée (96,3%) et la sensibilité est de 76,7% avec une spécificité de 53,4 %. En revanche si on considère les patientes qui n'ont que l'âge comme facteur de risque, ou 1 seul facteur de risque sauf l'IMC, la sensibilité de ce seuil est abaissée (respectivement 60% et 58,8%) avec une spécificité constante (53% et 54,6% respectivement), tout en gardant une VPN élevée à 95,2% et 95,1%. L'adjonction de la notion de risque pour la détermination du seuil glycémique ne permet pas réellement de gain de sensibilité ni de spécificité dont les valeurs restent stables. La VPN reste toujours élevée.

La glycémie à jeun a été étudiée comme facteur prédictif de diabète gestationnel de façon détournée par *Agardh & al*(47) en 1996. Il s'agit d'une étude prospective réalisée chez 298 patientes à qui a été proposé une HGPO 75 à 17 et 32 SA. Cette étude a montré que la différence se situait majoritairement sur les glycémies post charge avec une glycémie à jeun qui elle variait peu. Cette étude mettait déjà en évidence le lien entre complications obstétricales et fœtales avec le niveau glycémique.

4.3 Complications

4.3.1 Maternelles

La présence d'un diabète gestationnel augmente l'incidence des complications maternelles comme l'HTA gravidique et la pré-éclampsie de façon statistiquement significative, d'autant plus que celui-ci est diagnostiqué tard dans la grossesse. Une prise en charge plus précoce des patientes permettrait peut-être une réduction de l'incidence de celles-ci. Tout comme pour les complications fœtales, il a été montré l'effet du traitement sur les complications maternelles. *Abdalrhaman & al.* (48) ont montré que le risque d'HTA gravidique, de césarienne et d'accouchement prématuré est significativement augmenté en l'absence de contrôle glycémique. Un diagnostic précoce accompagné d'une prise en charge adaptée permettrait probablement de diminuer le taux de déclenchement, de césariennes ainsi que les complications fœtales comme les RCIU, la prématurité et ces complications.

4.3.2 Fœtales

En ce qui concerne le RCIU, nous en avons retrouvé moins dans la population diabétique que dans la population générale de notre étude avec toutefois une proportion supérieure par rapport aux non diabétiques, sans mettre en évidence de significativité statistique.

Nous avons observé proportionnellement plus de macrosomie dans le groupe DT2, ce qui était attendu sachant qu'il s'agit d'une complication reconnue du DT2. Il faut toutefois moduler ce résultat devant le faible effectif de ce groupe (n=17) sans aucune significativité statistique.

En revanche on retrouve une significativité pour un risque de macrosomie augmenté chez les patientes diagnostiquées au 1^{er} trimestre. Ces résultats

sont contraires à ceux observés dans l'étude de *Seshiah & al*(49) qui retrouve une comparabilité entre les poids de nouveau-nés ici de patientes non diabétique et de patientes diagnostiquées au 1^{er} trimestre de la grossesse. Cette différence est peut-être due à la différence de mode de diagnostic du diabète gestationnel qui, dans ce cas, là était basé sur la réalisation d'une HGPO avant 12 SA, test qui a une sensibilité supérieure à une simple glycémie à jeun.

Une autre explication possible pourrait être un retard de prise en charge. En effet le diagnostic de diabète gestationnel au 1^{er} trimestre est une nouveauté dans les habitudes française. Une hypothèse pourrait être une prise en charge mise en place à partir de 24 ou 28 SA comme l'habitude le voulait. Cela aurait pu expliquer une mise en place des phénomènes entraînant une macrosomie.

Une autre hypothèse pourrait être une prise en charge glycémique précoce puis une diminution dans la vigilance au fur et à mesure de l'avancement de la grossesse, laissant place à une légère hyperglycémie entraînant ainsi la macrosomie.

Il a été démontré par l'étude de *Cosson & al*.(50) et l'étude ACHOIS (30) que le traitement du diabète gestationnel a réellement un effet sur les complications fœtales.

De plus, il est à noter que les recommandations actuelles quant à la prise en charge du diabète gestationnel conseillent des objectifs glycémiques aux alentours de 0,95 g/L à jeun, valeur considérée comme pathologique et entraînant le diagnostic de diabète gestationnel. Il se peut qu'en revoyant les objectifs glycémiques à la baisse le taux de complications dont la macrosomie diminue.

Pour les MFIU, sur les 16 observées 2 étaient dans le groupe DGT1. Ces 2 événements sont tous 2 survenus à 40,14 semaines d'aménorrhées chez des patientes ayant une glycémie à jeun élevée au 1^{er} trimestre (0,96 et 0,97 g/L respectivement). L'une des patientes n'avait pas été considérée comme présentant un diabète gestationnel et avait par la suite bénéficié d'une HGPO 75g qui était normale. Cela reflète la nécessité de la prise en charge précoce et une surveillance accrue. Il s'agit de femmes à risque chez qui une dysrégulation glycémique est détectée. Il est donc important de bien surveiller ses femmes et en cas d'important déséquilibre glycémique de déclencher l'accouchement aux alentours de 39 SA comme il est recommandé(51).

On a pu mettre en évidence une proportion de naissance prématurée plus importante dans les groupes de patientes diabétiques (type 2 ou gestationnel) sans significativité statistique. Il s'agit d'une complication connue du DG qui est améliorée par une prise en charge adéquate(50)(30).

4.4 Stratégie ciblée ou universelle ?

Il existe un grand nombre de facteurs de risque recensés dans la littérature. Leur grande majorité est facile à retrouver par un examen clinique rapide : l'âge, l'IMC, les antécédents personnels avec les antécédents obstétricaux dont le poids de naissance des enfants précédents, les antécédents familiaux de diabète de type 2.

Les facteurs de risque du CNGOF sont ceux qui sont les plus souvent retrouvés au sein des différentes études épidémiologiques.

Le facteur de risque le plus représenté est le surpoids et l'obésité (IMC > à 25 kg/m²). En effet 39,06% des patientes présentaient un surpoids ou une obésité. Cette proportion est très proche de la proportion de femmes obèses en France, de façon générale. En effet, selon les données de l'étude ObEpi 2012(52), 26,3% des femmes françaises de plus de 18 ans seraient en surpoids et 15,7% seraient obèses soit un total de 42% avec un IMC > 25 kg/m². De ce point de vue là, notre population est représentative.

Il s'agit du seul facteur de risque modulable parmi ceux choisis par le CNGOF. Il a été démontré une forte corrélation entre BMI et risque de DG.

Dans la Nurses' Health Study le risque relatif de diabète gestationnel est multiplié par 2,36 chez les patientes ayant un BMI supérieur à 25kg/m² (IC95% [2,12 – 3 ;77]) (53).

Dans la méta-analyse de *Torloni & al.* (54) il a été estimé qu'une augmentation de 1 kg/m² de l'IMC entraînait une augmentation de la prévalence de DG de 0,92% (IC95% [0,7 – 1,1]). Cette méta-analyse retrouvée un risque relatif de diabète gestationnel de 1,97 [1,77 – 2,19] pour le surpoids, de 3,01 [2,34 – 3,87] pour l'obésité et 5,55 [4,27 – 7,21] pour l'obésité morbide.

Il s'agit du facteur de risque ayant le plus grand impact et le seul sur lequel on peut influencer. Il paraît d'autant plus important d'essayer d'en diminuer la prévalence. Le surpoids joue un rôle majeur dans la sensibilité à l'insuline.

Endo & al. (55) ont montré une sensibilité à l'insuline diminuée chez les patientes en surpoids, avec ou sans diabète gestationnel. Une sensibilisation pendant la grossesse pourrait influencer sur le devenir des patientes et avec une prise en charge adaptée diminuer la prévalence du diabète de type 2.

De plus, l'obésité maternelle a une influence directe sur le devenir de l'enfant à naître en ce qui concerne l'obésité et le risque de diabète de type 2. La revue de la littérature de *Dabelea & Crume*(56) montre une augmentation de l'IMC d'enfants de mère obèses et une augmentation de l'incidence du diabète dans cette population.

L'âge maternel est aussi un facteur important. Selon *Phaloprakarn & al.*(57) un âge maternel compris entre 25 et 34 ans augmente le risque de DG de 1,94 et de 4,27 pour un âge supérieur à 35 ans.

Dans notre étude, on retrouve une moyenne d'âge supérieure chez les patientes chez qui un diabète gestationnel a été diagnostiqué.

De façon générale, il a été observé dans la population française un recul de l'âge de la première grossesse. Selon le rapport de l'INSEE de 2010, l'âge du 1^{er} enfant était à 28 ans avec un recul aussi des autres naissances. L'âge moyen à l'accouchement quel que soit le rang était à 30 ans contre 27,3 ans en 1967. Ceci est concordant avec notre âge moyen à 29,88 ans avec une médiane à 30 ans tous groupes confondus.

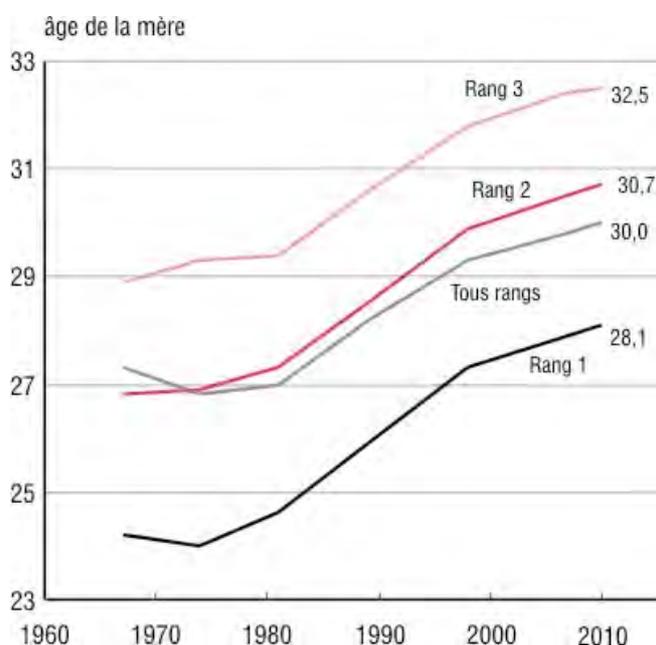
Cette évolution est due à des modifications sociétales principalement. Selon le rapport de l'INSEE cela est majoritairement dû à l'augmentation de la proportion de femmes diplômées dans la population. Celles-ci accouchent en

moyenne 1,7 ans plus tard que la moyenne. Les femmes non diplômées accouchent 3 ans plus tôt que la moyenne.

De plus les sociologues de l'INSEE mettent aussi en évidence « la place croissante des femmes sur le marché du travail et leur souci d'avoir un travail stable avant de fonder une famille » ainsi que « la volonté croissante de vivre un certain temps à deux ».

Le Limousin se situe dans les régions où les femmes accouchent 0,1 à 0,3 ans plus tôt que la moyenne nationale.

Il s'agit donc d'un facteur de risque sur lequel on ne peut pas influencer. On peut toutefois signaler qu'il semblerait y avoir une diminution de l'accélération de l'augmentation de l'âge de la 1^{ère} grossesse (graphique 8).



Graphique 8 : Evolution de l'âge moyen de la mère au moment de l'accouchement par rang de naissance de l'enfant entre 1960 et 2010

Source : Insee, statistiques d'état civil et estimations de population. Rangs de naissance redressés à partir des recensements 1968 à 2008 et de l'enquête annuelle de recensement 2011.

Les antécédents au 1^{er} degré de diabète de type 2 ou personnel de macrosomie ou de diabète gestationnel sont des facteurs de risque sur lesquels on ne peut avoir aucune influence à court terme. A long terme, une lutte contre l'obésité et le surpoids permettrait peut-être une réduction de leur prévalence et ainsi une diminution de la prévalence du diabète gestationnel. Tous les facteurs de risque que nous avons pris en compte ont un rôle significatif dans le diagnostic de diabète gestationnel ($p < 0,0001$).

La stratégie de dépistage ciblée consiste à dépister seulement les patientes présentant un facteur de risque. Le nombre de cas omis est variable selon les études. Dans notre étude, elle aurait entraîné un défaut de dépistage chez 25,19% de nos patientes ($n=129$). Ce chiffre est toutefois élevé par rapport aux différents chiffres de la littérature.

Une étude australienne (58) ayant comparé stratégies de dépistage universelle et ciblée montre qu'un dépistage ciblé n'aurait manqué que 0,6% des cas. Une étude danoise (59) elle retrouve un défaut de diagnostic chez 7% des patientes.

En revanche, une stratégie ciblée aurait évité 17% de tests selon l'équipe australienne et 2/3 dans l'étude danoise. Dans notre cas, seules 46,54% des patientes présentaient un facteur de risque se rapprochant plus de l'étude danoise.

Certaines équipes ont essayé de mettre en place des scores de risque de diabète gestationnel pour permettre de mieux cibler les patientes à risque. L'équipe de *Jensen* (59) a mis en place un score utilisant l'âge, l'IMC et l'origine ethnique combiné aux résultats du test d'O'Sullivan. Mais dans cette étude en fonction du niveau de risque le seuil de positivité de l'O'Sullivan

n'était pas le même (1,40 g/L pour un risque peu élevé et 1,30 g/L pour un risque élevé).

Une équipe asiatique (57) a quant à elle utilisé un score combinant l'âge, l'IMC, la nulliparité, les antécédents de diabète, macrosomie et les antécédents d'avortement selon une équation compliquée. Pour un score supérieur ou égal à 380 il y avait une sensibilité de 86,9% une spécificité de 45%, une VPP de 41,8% et une VPN de 88,3%.

Devant ses résultats, il est donc important de se poser la question de l'impact du diabète gestationnel diagnostiqué chez les patientes sans facteurs de risque sur les complications maternelles et fœtales.

Dans l'étude *Langer & al.*(29) il n'y avait pas de d'augmentation de l'incidence de la macrosomie et de la dystocie des épaules chez les patientes présentant un DG non diagnostiqué avec un IMC normal.

En revanche, l'étude de *Cosson & al.* (60) montre que les patientes diagnostiquées avec un DG mais sans facteurs de risque présentaient plus de complications que les patientes sans DG et donc ne sont pas en faveur de l'application des recommandations de CNGOF. Une autre étude de *Cosson & al.* (50) avait montré en 2006 qu'un dépistage universel du diabète gestationnel aurait un impact sur les complications fœtales (accouchement avant 37 SA, ictère néonatal, hospitalisation en secteur de néonatalogie)

Les recommandations françaises en vers la réalisation d'un dépistage ciblé est aussi probablement en rapport avec des raisons économiques. Un dépistage universel aurait un poids important sur le budget de la santé.

Les données sont contradictoires quant à l'intérêt du dépistage ciblé et du dépistage universel.

L'analyse secondaire des données de l'essai ACHOIS (38) estimait le surcoût lié à la prise en charge thérapeutique des sujets ayant un DG à 6 050 \$ australiens (3 993 €) par sujet traité (comparé à l'absence de prise en charge de ces sujets). Ces estimations incluaient, elles aussi, les coûts liés aux prises en charge maternelles et pédiatriques. Du point de vue pédiatrique, le coût d'une année de vie sauvée était estimé à 2 988 \$ australiens (1 972 €).

En revanche, dans une analyse économique d'une politique de dépistage systématique du DG aux États-Unis, *Nicholson & al.* (61) estimaient le coût absolu du dépistage du DG inférieur à celui résultant de l'absence de dépistage. Le coût du dépistage (HGPO en un ou deux temps) et de ses conséquences était estimé entre 2 836 US \$ (2 100 €) et 2 895 US \$ (2 144 €) par sujet dépisté. Le coût d'une absence de dépistage était, quant à lui, estimé à 2995 US \$ (2 219 €) par sujet dépistable. Ces estimations incluaient les coûts directs de santé liés aux prises en charge maternelles et pédiatriques ainsi que les coûts indirects liés à la perte de productivité et de salaire des patientes.

Le dépistage ciblé est qualifié d'« accord professionnel » dans le texte des recommandations françaises en l'absence de preuve suffisante pour recommander un dépistage universel (51).

Conclusion : vers une nouvelle stratégie de dépistage du diabète gestationnel ?

La glycémie à jeun seule au 1er trimestre ne peut constituer en soit un test de dépistage ou un test diagnostique dans le cadre du diabète gestationnel. Toutefois le seuil glycémique à jeun de 0,80 g/L a une valeur prédictive négative élevée (91,1% dans la population générale). Une valeur inférieure à ce seuil permettrait d'éliminer le diagnostic.

De nos résultats ressort la place prépondérante des facteurs de risque mis en exergue par le CNGOF. Sachant que cette population est plus à risque de complications, il paraît licite de proposer une HGPO quelques soit leur glycémie et ce malgré la VPN élevée dans cette population (94,7%) devant l'absence de différence dans la survenue de complications.

De ces constatations pourrait naître une nouvelle stratégie de dépistage du diabète gestationnel.

Celle-ci comprendrait la réalisation d'une glycémie à jeun chez toutes les patientes. Chez les patientes ayant une glycémie à jeun inférieure à 0,80 g/L et ne présentant pas de facteurs de risque, le dépistage s'arrêterait là. Pour celles, présentant un facteur de risque au moins une HGPO serait réalisée entre 24 et 28 SA. Pour le reste des patientes, celles présentant une glycémie à jeun entre 0,80 et 0,92 g/L, la réalisation d'une HGPO serait aussi recommandée. Cette stratégie est expliquée dans le schéma 5.

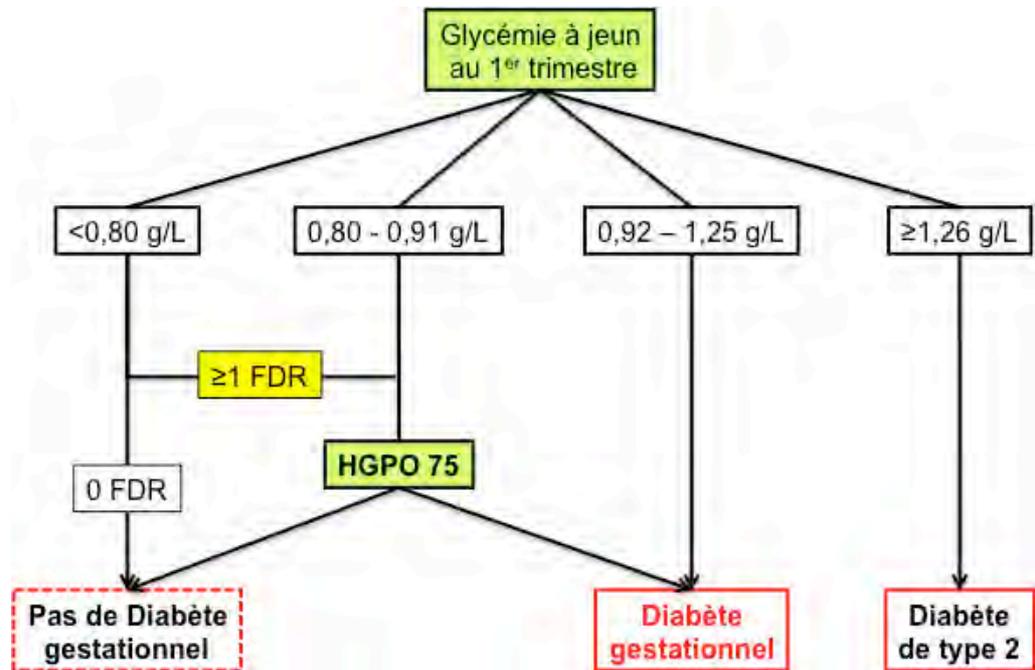


Schéma 5 : Proposition d'une nouvelle stratégie de dépistage du diabète gestationnel

Par rapport à l'hypothèse du choix d'une stratégie de dépistage universelle, l'adjonction de la notion de seuil glycémique et de facteur de risque éviterait la réalisation d'une HGPO à 19,65% des patientes. Pour un seuil glycémique inférieur à 0,80 g/L et en l'absence de facteurs de risque on retrouve une absence de diagnostic de diabète gestationnel dans 7% des cas.

Il s'agirait donc d'une stratégie de dépistage acceptable médicalement et viable sur le plan économique.

Abréviations

ACHOIS : Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women

Anticorps anti GAD : anticorps anti décarboxylase de l'acide glutamique

Anticorps anti ICA : anticorps anti-ilôts de Langerhans

CNAM : Caisse Nationale d'Assurance Maladie.

CNGOF : Collège National des Gynécologues Obstétriciens de France

DG : Diabète gestationnel

DGT1 : Diabète gestationnel diagnostiqué au 1^{er} trimestre

DGT2 : Diabète gestationnel diagnostiqué au 2^{ème} trimestre

DT2 : Diabète de type 2

FDR : facteur de risque

GAJ : Glycémie à jeun

IMC : indice de masse corporelle

INSEE : Institut de la statistique et des études économiques

HAPO : Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes

HELLP : Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count

HGF : Hepatocyte Growth Factor

HGPO : Hyperglycémie provoquée orale

HME : Hôpital de la Mère et de l'Enfant

HTA : Hypertension artérielle

IADPSG : International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group

MFIU : mort fœtale in utéro

ND : Non Diabétique

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PE : Pré éclampsie

PN : Poids de naissance

RCIU : Retard de croissance intra utérin

SA : semaines d'aménorrhée

TNF : Tumor Necrosis Factor

Bibliographie

1. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P, et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*. 2010 Mar;33(3):676–82.
2. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N. Engl. J. Med.* 2008 May 8;358(19):1991–2002.
3. Siegmund T, Rad NT, Ritterath C, Siebert G, Henrich W, Buhling KJ. Longitudinal changes in the continuous glucose profile measured by the CGMS® in healthy pregnant women and determination of cut-off values. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2008 Jul;139(1):46–52.
4. Metzger BE, Coustan DR. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. The Organizing Committee. *Diabetes Care*. 1998 Aug;21 Suppl 2:B161–167.
5. Galtier F. Définitions, épidémiologie, facteurs de risque. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 2010 Dec;39(8, Supplement 2):S144–S170.
6. Vendittelli F, Rivière O, Crenn-Hébert C, Claris O, Tessier V, Piquier D, et al. [Audipog perinatal network. Part 1: principal perinatal health indicators, 2004-2005]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2008 Nov;36(11):1091–100.
7. NICE. CG63 Diabetes in pregnancy: NICE guideline (reissued July 2008) [Internet]. [cited 2013 Jan 28]. Available from: <http://publications.nice.org.uk/diabetes-in-pregnancy-cg63/guidance#gestational-diabetes>
8. Jacovetti C, Regazzi R. Adaptations métaboliques au cours de la grossesse. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 2012 Sep;6(4):279–87.
9. Herrera E. Metabolic adaptations in pregnancy and their implications for the availability of substrates to the fetus. *Eur J Clin Nutr*. 2000 Mar;54 Suppl 1:S47–51.
10. Barbour LA, McCurdy CE, Hernandez TL, Kirwan JP, Catalano PM, Friedman JE. Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. *Diabetes Care*. 2007 Jul;30 Suppl 2:S112–119.
11. Newbern D, Freemark M. Placental hormones and the control of maternal metabolism and fetal growth. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2011 Dec;18(6):409–16.
12. Barros RPDA, Morani A, Moriscot A, Machado UF. Insulin resistance of pregnancy involves estrogen-induced repression of muscle GLUT4. *Mol. Cell. Endocrinol*. 2008 Nov 25;295(1-2):24–31.
13. Lepercq J, Catalano P, Hauguel de Mouzon S. [Leptin in pregnancy: facts, questions and future]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2007 Feb;35(2):89–95.
14. Catalano PM, Hoegh M, Minium J, Huston-Presley L, Bernard S, Kalhan S, et al. Adiponectin in human pregnancy: implications for regulation of glucose and lipid metabolism. *Diabetologia*. 2006 Jul;49(7):1677–85.

15. Kirwan JP, Hauguel-De Mouzon S, Lepercq J, Challier J-C, Huston-Presley L, Friedman JE, et al. TNF-alpha is a predictor of insulin resistance in human pregnancy. *Diabetes*. 2002 Jul;51(7):2207–13.
16. Van Assche FA, Aerts L, De Prins F. A morphological study of the endocrine pancreas in human pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*. 1978 Nov;85(11):818–20.
17. Butler AE, Cao-Minh L, Galasso R, Rizza RA, Corradin A, Cobelli C, et al. Adaptive changes in pancreatic beta cell fractional area and beta cell turnover in human pregnancy. *Diabetologia*. 2010 Oct;53(10):2167–76.
18. Rieck S, Kaestner KH. Expansion of β -cell mass in response to pregnancy. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2010 Mar;21(3):151–8.
19. Sorenson RL, Brelje TC. Adaptation of islets of Langerhans to pregnancy: beta-cell growth, enhanced insulin secretion and the role of lactogenic hormones. *Horm. Metab. Res*. 1997 Jun;29(6):301–7.
20. Zhang H, Zhang J, Pope CF, Crawford LA, Vasavada RC, Jagasia SM, et al. Gestational diabetes mellitus resulting from impaired beta-cell compensation in the absence of FoxM1, a novel downstream effector of placental lactogen. *Diabetes*. 2010 Jan;59(1):143–52.
21. Kim H, Toyofuku Y, Lynn FC, Chak E, Uchida T, Mizukami H, et al. Serotonin regulates pancreatic beta cell mass during pregnancy. *Nat. Med*. 2010 Jul;16(7):804–8.
22. Demirci C, Ernst S, Alvarez-Perez JC, Rosa T, Valle S, Shridhar V, et al. Loss of HGF/c-Met signaling in pancreatic β -cells leads to incomplete maternal β -cell adaptation and gestational diabetes mellitus. *Diabetes*. 2012 May;61(5):1143–52.
23. Horibe N, Okamoto T, Itakura A, Nakanishi T, Suzuki T, Kazeto S, et al. Levels of hepatocyte growth factor in maternal serum and amniotic fluid. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 1995 Sep;173(3 Pt 1):937–42.
24. Millican PE, Vernon RG, Pain VM. Protein metabolism in the mouse during pregnancy and lactation. *Biochem J*. 1987 Nov 15;248(1):251–7.
25. Martin-Hidalgo A, Holm C, Belfrage P, Schotz MC, Herrera E. Lipoprotein lipase and hormone-sensitive lipase activity and mRNA in rat adipose tissue during pregnancy. *Am. J. Physiol*. 1994 Jun;266(6 Pt 1):E930–935.
26. King JC. Physiology of pregnancy and nutrient metabolism. *Am. J. Clin. Nutr*. 2000 May;71(5 Suppl):1218S–25S.
27. Mitanchez D. Complications fœtales et néonatales du diagnostic gestationnel : mortalité périnatale, malformations congénitales, macrosomie, dystocie des épaules, traumatisme obstétrical, complications néonatales. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 2010 Dec;39(8, Supplement 2):S189–S199.
28. PEDERSEN J. Weight and length at birth of infants of diabetic mothers. *Acta Endocrinol*. 1954 Aug;16(4):330–42.
29. Langer O, Yogev Y, Most O, Xenakis EMJ. Gestational diabetes: the consequences of not treating. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2005 Apr;192(4):989–97.
30. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N. Engl. J. Med*. 2005 Jun 16;352(24):2477–86.

31. Burguet A. Conséquences à long terme d'une exposition fœtale au diabète gestationnel. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 2010 Dec;39(8, Supplement 2):S322–S337.
32. Goldman M, Kitzmiller JL, Abrams B, Cowan RM, Laros RK Jr. Obstetric complications with GDM. Effects of maternal weight. *Diabetes*. 1991 Dec;40 Suppl 2:79–82.
33. Bellamy L, Casas J-P, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2009 May 23;373(9677):1773–9.
34. Kitzmiller JL, Dang-Kilduff L, Taslimi MM. Gestational diabetes after delivery. Short-term management and long-term risks. *Diabetes Care*. 2007 Jul;30 Suppl 2:S225–235.
35. O'Sullivan JB. Diabetes mellitus after GDM. *Diabetes*. 1991 Dec;40 Suppl 2:131–5.
36. Hunger-Dathe W, Mosebach N, Sämann A, Wolf G, Müller UA. Prevalence of impaired glucose tolerance 6 years after gestational diabetes. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 2006 Jan;114(1):11–7.
37. Lauenborg J, Hansen T, Jensen DM, Vestergaard H, Mølsted-Pedersen L, Hornnes P, et al. Increasing incidence of diabetes after gestational diabetes: a long-term follow-up in a Danish population. *Diabetes Care*. 2004 May;27(5):1194–9.
38. Moss JR, Crowther CA, Hiller JE, Willson KJ, Robinson JS. Costs and consequences of treatment for mild gestational diabetes mellitus - evaluation from the ACHOIS randomised trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2007;7:27.
39. Cosson E. Critères diagnostiques du diabète gestationnel. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 2010 Dec;39(8, Supplement 2):S239–S250.
40. Brindel A. Etude descriptive concernant la répétition des tests au sucre à l'Hôpital Mère-Enfant de Limoges. [S.l.]: s.n.; 2010.
41. Riskin-Mashiah S, Damti A, Younes G, Auslander R. Normal fasting plasma glucose levels during pregnancy: a hospital-based study. *J Perinat Med*. 2011 Mar;39(2):209–11.
42. Coustan DR, Lowe LP, Metzger BE, Dyer AR. The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study: paving the way for new diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2010 Jun;202(6):654.e1–654.e6.
43. Agarwal M., Hughes P., Ezimokhai M. Screening for gestational diabetes in a high-risk population using fasting plasma glucose. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2000 Feb 1;68(2):147–8.
44. Agarwal MM, Dhatt GS, Punnose J, Koster G. Gestational diabetes in a high-risk population: using the fasting plasma glucose to simplify the diagnostic algorithm. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol*. 2005 May 1;120(1):39–44.
45. Riskin-Mashiah S, Damti A, Younes G, Auslander R. First trimester fasting hyperglycemia as a predictor for the development of gestational diabetes mellitus. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol*. 2010 Oct;152(2):163–7.
46. Mahdavian M, Hivert M-F, Baillargeon J-P, Menard J, Ouellet A, Ardilouze J-L. Gestational Diabetes Mellitus: Simplifying the International Association of Diabetes and Pregnancy Diagnostic Algorithm Using Fasting Plasma Glucose Comment on

- Agarwal, Dhatt, and Shah. *Dia Care*. 2010 Nov 1;33(11):e145–e145.
47. Agardh CD, Aberg A, Nordén NE. Glucose levels and insulin secretion during a 75 g glucose challenge test in normal pregnancy. *J. Intern. Med.* 1996 Nov;240(5):303–9.
48. Abdalrahman Almarzouki A. Maternal and neonatal outcome of controlled gestational diabetes mellitus versus high risk group without gestational diabetes mellitus: a comparative study. *Med Glas (Zenica)*. 2013 Feb;10(1):70–4.
49. Seshiah V, Cynthia A, Balaji V, Balaji MS, Ashalata S, Sheela R, et al. Detection and care of women with gestational diabetes mellitus from early weeks of pregnancy results in birth weight of newborn babies appropriate for gestational age. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2008 May;80(2):199–202.
50. Cosson E, Benchimol M, Carbillon L, Pharisien I, Pariès J, Valensi P, et al. Universal rather than selective screening for gestational diabetes mellitus may improve fetal outcomes. 2006 Apr;140–6.
51. Vambergue A. Expert consensus on gestational diabetes mellitus. *Diabetes & Metabolism*. 2010 Dec;36(6, Part 2):511.
52. ObEpi 2012 [Internet]. Available from: http://www.roche.fr/portal/roche-fr/obepi_2012_
53. Yeung EH, Hu FB, Solomon CG, Chen L, Louis GM, Schisterman E, et al. Life-course weight characteristics and the risk of gestational diabetes. *Diabetologia*. 2010 Apr;53(4):668–78.
54. Torloni MR, Betrán AP, Horta BL, Nakamura MU, Atallah AN, Moron AF, et al. Prepregnancy BMI and the risk of gestational diabetes: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Obes Rev*. 2009 Mar;10(2):194–203.
55. Endo S, Maeda K, Suto M, Kaji T, Morine M, Kinoshita T, et al. Differences in insulin sensitivity in pregnant women with overweight and gestational diabetes mellitus. *Gynecol. Endocrinol.* 2006 Jun;22(6):343–9.
56. Dabelea D, Crume T. Maternal Environment and the Transgenerational Cycle of Obesity and Diabetes. *Diabetes*. 2011 Jul;60(7):1849–55.
57. Phaloprakarn C, Tangjitgamol S, Manusirivithaya S. A risk score for selective screening for gestational diabetes mellitus. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2009 Jul;145(1):71–5.
58. Davey RX, Hamblin PS. Selective versus universal screening for gestational diabetes mellitus: an evaluation of predictive risk factors. *Med. J. Aust.* 2001 Feb 5;174(3):118–21.
59. Jensen DM, Mølsted-Pedersen L, Beck-Nielsen H, Westergaard JG, Ovesen P, Damm P. Screening for gestational diabetes mellitus by a model based on risk indicators: a prospective study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2003 Nov;189(5):1383–8.
60. Cosson E, Benbara A, Pharisien I, Nguyen MT, Revaux A, Lormeau B, et al. Diagnostic and Prognostic Performances Over 9 Years of a Selective Screening Strategy for Gestational Diabetes Mellitus in a Cohort of 18,775 Subjects. *Dia Care* [Internet]. 2012 Nov 12 [cited 2013 Mar 6]; Available from: <http://care.diabetesjournals.org/content/early/2012/11/08/dc12-1428>
61. Nicholson WK, Fleisher LA, Fox HE, Powe NR. Screening for Gestational Diabetes Mellitus A decision and cost-effectiveness analysis of four screening strategies. *Dia Care*. 2005 Jun 1;28(6):1482–4.

TABLES DES MATIÈRES

Introduction	2
1 Généralités sur le diabète gestationnel	3
1.1 Définitions, Epidémiologie, Facteurs De Risque	3
1.1.1 Définitions.....	3
1.1.2 Epidémiologie	3
1.1.3 Facteurs de risque.....	4
1.2 Physiopathologie du diabète gestationnel	5
1.2.1 Le métabolisme glucidique	5
1.2.1.1 L'insulino-résistance périphérique	6
1.2.1.2 L'hyperinsulinisme	8
1.2.2 Le métabolisme protéique	11
1.2.3 Le métabolisme lipidique	11
1.3 Complications du diabète gestationnel	12
1.3.1 Complications fœtales	12
1.3.1.1 Malformations	12
1.3.1.2 Macrosomie	12
1.3.1.3 Cardiomégalie et hypertrophie du septum interventriculaire	13
1.3.1.4 Asphyxie, hypoxie, mort fœtale in utéro et décès néonatal précoce	14
1.3.2 Complications néonatales	14
1.3.2.1 Complications mécaniques :	14
1.3.2.2 Complications métaboliques	14
1.3.3 Complications à long terme chez les enfants nés de mères ayant eu un diabète gestationnel.	15
1.3.3.1 Diabète de type 2.....	15
1.3.3.2 Diabète gestationnel	16
1.3.3.3 Surpoids et obésité	16
1.3.3.4 Pathologies cardio-vasculaires	16
1.3.3.5 Syndrome métabolique.....	16
1.3.3.6 Pathologies neurologiques	16
1.3.4 Complications obstétricales.....	16
1.3.5 Complications maternelles à long terme	17
1.3.5.1 Diabète de type 2.....	17
1.3.5.2 Diabète de type 1.....	17
1.3.5.3 Syndrome métabolique.....	18
1.3.5.4 Maladies cardio-vasculaires	18
1.4 Dépistage du diabète gestationnel.....	18
1.5 Traitement du diabète gestationnel	22
1.6 Les recommandations françaises	24
2 Matériels et méthodes	25
3 Résultats	30
3.1 Description de la population.....	30
3.2 Objectif principal : Seuil glycémique au 1^{er} trimestre	36
3.3 Objectifs secondaires.....	40
3.3.1 Complications fœtales	40
3.3.2 Complications maternelles	43
3.3.3 Facteurs de risque du CNGOF.....	45
4 Discussion	51
4.1 Population	51
4.2 Glycémie à jeun.....	52
4.3 Complications	58
4.3.1 Maternelles.....	58
4.3.2 Fœtales	58
4.4 Stratégie ciblée ou universelle ?	61
Conclusion : vers une nouvelle stratégie de dépistage du diabète gestationnel ?.....	67
Abréviations.....	69
Bibliographie	70

Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets 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 viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Objectif : Identifier un seuil glycémique au 1^{er} trimestre de gestation, prédictif de diabète gestationnel (DG) et mise en évidence de son impact sur les complications maternelles fœtales et le rôle des facteurs de risque.

Matériel et méthode : Etude prospective multicentrique concernant les patientes ayant accouché entre le 1^{er} septembre 2011 et le 31 décembre 2012 au CHU de Limoges et au CH Tulle chez lesquelles ont été réalisées une glycémie à jeun au 1^{er} trimestre et une HGPO à 75g entre 24 et 28 SA, en présence de facteurs de risque de DG établis par le consensus international.

Résultats : Sur les 2112 patientes incluses, 17 ont présenté un diabète de type 2 (DT2), 495 un diabète gestationnel, 198 diagnostiqué au 1^{er} trimestre, 297 au 2^{ème} trimestre. Un seuil glycémique à 0,80 g/L a été mis en évidence avec une sensibilité de 74% et une spécificité de 52,7% avec une VPN à 91,1%. Les patientes présentant une glycémie à jeun supérieure avaient plus de complications fœtales et maternelles. Les facteurs de risque (âge > 35 ans, IMC > 25 kg/m², antécédent personnel de diabète gestationnel ou de macrosomie ou un antécédent familial de DT2) ont tous un rôle significatif ($p < 0,0001$) pour le diagnostic de DG.

Conclusion : Une nouvelle stratégie de dépistage pourrait être basée sur la glycémie à jeun au 1^{er} trimestre, associée aux facteurs de risque validés, pour sélectionner les patientes à dépister en vue d'une prise en charge précoce et optimale.

Mots clés : diabète gestationnel, glycémie à jeun, facteurs de risque, complications maternelles, complications fœtales.

Objective: To search for a fasting glycemic threshold during the 1st trimester of pregnancy predicting gestational diabetes mellitus and its impact on maternal and fetal complications and the role of risk factors.

Material and Method: Multicenter prospective study involving patients who gave birth at the Limoges University Hospital and at the Tulle Hospital between September 1st 2011 and December 31st 2012, who had had a fasting blood glucose and an OGTT with 75g of glucose if needed.

Results: Of the 2112 included women, 17 had type 2 diabetes (T2D), 495 had gestational diabetes mellitus, 198 diagnosed during their 1st trimester, 297 during their 2nd. A glycemic threshold of 0.80 g/L was shown with a sensitivity of 74 % and a specificity of 52.7% and NPV of 91.1%. Patients with a fasting blood glucose above 0.8 g/L were more likely to present with maternal and fetal complications. The risk factors (age >35, BMI > 25 kg/m², personal history of GDM and macrosomia, and family history of T2D) all had a significant impact ($p < 0,0001$) on the diagnosis of GDM.

Conclusion: A new screening strategy for GDM could be based on fasting blood glucose during the 1st trimester associated with validated risk factors in order to select which patients to screen for an early and optimal care.

Key words: gestational diabetes mellitus, fasting blood glucose, risk factors, maternal and fetal complications