

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

FES



Année 2011

Thèse N° 150/11

**LA PLACE DES ANTIDIABETIQUES ORAUX DANS LA PRISE EN
CHARGE DU DIABETE GESTATIONNEL
(A propos de 81 cas)**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 09/12/2011

PAR

Mme LAZRAK Ikram

Née le 15 Septembre 1982 à Taza

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Diabète gestationnel - antidiabétiques oraux - insuline - Glibenclamide
morbidity materno-fœtale

JURY

M. MELHOUF MY ABDELILAH.....	PRESIDENT
Professeur de Gynécologie Obstétrique	
M. Driss MOUSSAOUI RAHALI.....	RAPPORTEUR
Professeur Gynécologie Obstétrique	
Mme. CHAARA HEKMAT	JUGES
Professeur Gynécologie Obstétrique	
Mme. BOUGUERN HAKIMA	
Professeur agrégé Gynécologie Obstétrique	
Mme. AJDI FARIDA	
Professeur agrégé d'Endocrinologie et maladies métaboliques	

Abréviations

ACOG	: American Collège of Obstétricien and Gynecologist
ADA	: American Diabète Association
ADIPS	: Australian Diabetes in Pregnancy Society
ADO	: antidiabétiques oraux
Alfediam	: Association de langue française pour l'étude du diabète et des maladies métaboliques
BCF	: Bruit cardiaques fœtaux
BIP	: Bipariétal
CBG	: Cortisol Binding Globulin
CNGOF	: Collège national des gynécologues et obstétriciens français
ECG	: Electrocardiographie
GH	: Hormone de croissance
HAPO	: Hyperglycemia And Pregnancy Outcome
HAS	: Haute Autorité de Santé française
HGPO	: hyperglycémie provoquée par voie orale
HMIMV	: Hôpital Militaire et d'Instruction Mohamed V
hPGH	: Hormone de croissance placentaire
hPL	: Hormone placentaire lactogène
HTA	: Hypertension artérielle
IADPSG	: International Association of Diabetes Pregnancy Study Group
IGF	: Insulin Growth Factor
IMC	: Indice de Masse Corporelle

IRS	: Insulin Receptor Substrate
LF	: Longueur fémorale
MAF	: Mouvements actifs fœtaux
MFIU	: Mort fœtal in utero
NDDG	: National Diabetes Data Group
NFS	: Numération de la formule sanguine
NICE	: National Institute for health and Clinical Excellence
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
PA	: Périmètre abdominal
PC	: Périmètre crânien
RCF	: Rythme cardiaque fœtal
RCIU	: Retard de croissance intra-utérin
RHD	: Règles hygiéno-diététiques
SA	: Semaines d'aménorrhée
TNF α	: Tumor Necrosis Factor α

Sommaire

I) Introduction.....	6
II) Définition et rappels	7
1. Définition	7
1.1. Diabète gestationnel	7
2. Physiopathologie.....	7
2.1. Anomalies de l'insulinosécrétion	8
2.2. Insulinorésistance	9
2.3. Facteurs modulateurs de l'insulinorésistance et de l'insulinosécrétion	11
3. Les facteurs de risques.....	13
3.1. L'âge.....	13
3.2. L'obésité	13
3.3. La multiparité	14
3.4. L'origine ethnique.....	14
3.5. La prise de poids pendant la grossesse.....	14
3.6. ATCD de diabète familial.....	14
3.7. ATCD de DG.....	15
3.8. ATCD de macrosomie.....	15
3.9. ATCD obstétrical ou de complications congénitales, néonatale, ou de prématurité.	15
3.10. Le statut socio-économique.....	16
3.11. La présence d'une HTA ou d'une protéinurie.....	16
4. Dépistage du diabète gestationnel.....	17
4.1. Les tests de charge en glucose.....	17
4.2. Le repas test ou test pragmatique	22
4.3. Les Méthodes alternatives.....	23
5. Le retentissement sur le plan maternel et fœtal.....	24
5.1. Retentissements du diabète sur le plan maternel.....	25
5.2. Retentissement sur le plan fœtal.....	27
6. Prise en charge thérapeutique du diabète gestationnel.....	32

6.1.	Les modalités de prise en charge.....	32
6.2.	Moyens thérapeutiques.....	35
III)	Matériels et méthodes	43
1-	Notre population d'étude.....	43
2-	Notre dépistage du diabète gestationnel	44
3-	Prise en charge	45
4-	Intervention thérapeutique	46
5-	Modalité d'accouchement et prise en charge néonatale	47
6-	Analyses statistiques.....	48
IV)	Résultats.....	48
1.	1ère étape : Etude descriptive de la population de l'étude	48
2.	2ème étape: étude analytique comparative : évaluation de l'efficacité du traitement par Daonil versus insuline	51
2.1.	La fréquence et la durée d'hospitalisation.....	52
2.2.	Observance du traitement.....	53
2.3.	Sur le plan maternel.....	53
2.4.	Le suivi obstétrical	54
2.5.	Le terme et les modalités d'accouchement.....	55
2.6.	Etat néonatal.....	56
2.7.	Suites des couches.....	57
V)	Discussion	57
1.	Recrutement des malades (dépistage).....	58
2.	Traitement médical.....	63
2.1.	L'insuline.....	63
2.2.	antidiabétiques oraux	64
3.	Comparaison entre le traitement par Daonil et insuline	65
3.1.	L'équilibre glycémique.....	65
3.2.	Complications maternelles.....	67
3.3.	Coût et acceptabilité du traitement.....	69
3.4.	Sur le plan retentissement foetal	69

3.5. Les traumatismes obstétricaux.....	72
4. Prise en charge obstétricale	74
5. Prise en charge thérapeutique au moment du travail et en post partum.....	77
6. Prise en charge néonatale.....	78
VI) Conclusion.....	80
VII) Références	81
Annexes.....	96

I) Introduction

Le diabète gestationnel (DG) est un problème de santé publique qui interpelle par sa fréquence puisqu'il concerne entre 4 et 14% des grossesses, et par les complications fœto-maternelles auxquelles il est associé.

Malgré l'intérêt reconnu d'un diagnostic et d'une prise en charge précoce du DG, il n'existe à l'heure actuelle aucun consensus international quant aux modalités de dépistage, de diagnostic et de sa prise en charge. Pour l'instant, seules existent des recommandations qui varient selon les pays et les sociétés savantes de diabétologues et des gynécologues-obstétriciens.

La prise en charge thérapeutique précoce, permet une réduction de la survenue de certaines complications. Selon des recommandations internationales, elle faisait essentiellement appel à un régime hygiéno-diététique et une insulinothérapie adaptée pour obtenir un équilibre glycémique. Mais depuis quelques années, de nombreuses publications font état de la possibilité de recourir aux antidiabétiques oraux (ADO) sans préjudices apparents pour le fœtus.

Au sein de notre service de gynécologie-obstétrique à l'Hôpital Militaire Mohamed V de Rabat, on s'est basé sur ces études pour réaliser une étude comparative entre deux groupes de patientes, porteuses de diabète gestationnel, dépisté par l'HGPO à 75g :

- le premier groupe traité par de l'insuline
- le deuxième groupe traité par le Glibenclamide (Daonil).

L'objectif de notre étude, est d'étudier la place des antidiabétiques oraux dans la prise en charge du diabète gestationnel et d'évaluer l'apport de celle-ci en comparaison avec l'insuline.

II) Définition et rappels

1. Définition

1.1. Diabète gestationnel

Le diabète gestationnel (DG) est défini comme tout trouble de la tolérance glucidique conduisant à une hyperglycémie de sévérité variable, débutant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse, quelque soit le traitement nécessaire et l'évolution dans le post partum.(1,2)

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

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

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

2. Physiopathologie

La grossesse normale est marquée par une série d'adaptations métaboliques secondaires à des modifications hormonales, dont le but est de répondre aux besoins énergétiques de la mère et du fœtus. Ainsi, le métabolisme glucidique chez la mère est réduit avec majoration de l'insulinosécrétion de 200 à 250% pour maintenir un équilibre glycémique (3). En pratique, le début de la grossesse est caractérisé par une majoration du tissu adipeux, suivie en fin de grossesse d'une insulino-résistance associée à une lipolyse accrue. Cette insulino-résistance s'installe progressivement dès le milieu du deuxième trimestre et s'aggrave tout au long du troisième trimestre pour atteindre des niveaux proches de ceux du diabète type 2 (4).

La physiopathologie du diabète gestationnel est complexe et pas encore totalement élucidée. Il résulte probablement d'une aggravation de l'insulinorésistance responsable d'une augmentation des glycémies postprandiales(5), associée à des anomalies de la sécrétion d'insuline, qui est insuffisante pour répondre aux besoins tissulaires, et conduit à une hyperglycémie. Cette insulinopénie relative serait secondaire à un défaut d'adaptation des cellules beta pancréatique.

2.1. Anomalies de l'insulinosécrétion

L'insulinémie des patientes présentant un diabète gestationnel double au cours de la grossesse (6), mais à des concentrations identiques aux femmes enceintes normotolérantes. Cette hyper-insulinémie est secondaire à une augmentation de la production pancréatique d'insuline et à une diminution de sa dégradation hépatique. En effet, il semble que la synthèse de la pro-insuline soit augmentée au cours de la grossesse chez les femmes normales et chez les patientes diabétiques (7,9). D'autre part, l'extraction insulinique hépatique est diminuée au cours de la grossesse quelque soit la tolérance glucidique. L'extraction placentaire est négligeable.

L'augmentation de l'insulinosécrétion s'accompagne de modifications fonctionnelles et structurales de l'îlot de Langerhans aboutissant à une hypertrophie et une hyperplasie des cellules beta, aussi bien chez les femmes normales que diabétiques (8).

Au cours du diabète gestationnel, l'insulinosécrétion en réponse à une charge orale ou intraveineuse de glucose est altérée de manière quantitative et qualitative. Elle est moins stimulée et son pic précoce est retardé et altéré (9).

2.2. Insulinorésistance

L'insulinorésistance hépatique, adipocytaire et musculaire est physiologique au cours de la grossesse. Elle permet l'épargne du glucose maternel qui reste ainsi disponible pour le fœtus.

Cette diminution de la sensibilité à l'insuline a été mise en évidence dans les grossesses normales et dans les diabètes gestationnels par différentes approches : clamps euglycémiques hyperinsuliniques, et l'hyperglycémie provoquée intraveineuse.

En fin de grossesse, l'insulinosensibilité diminue de 50 à 60% chez les femmes normo-tolérantes et celles atteintes de diabète gestationnel comparées à des femmes non enceintes (9, 10, 11). Cette insulinorésistance est cependant transitoire et s'améliore en post-partum.

Les mécanismes responsables de cette insulinorésistance sont encore mal définis ; plusieurs causes sont évoquées.

- Modifications de la liaison de l'insuline à son récepteur

La liaison de l'insuline à son récepteur varie en fonction des études, elle peut être diminuée, inchangée ou augmentée(12).

- Anomalies de la cascade de signalisation intracellulaire (ou anomalies post-récepteur)

Cette insulinorésistance semble liée à des défauts de la cascade de signalisation insulinique intracellulaire, présents au cours de la grossesse normale, et exacerbés en cas de diabète gestationnel.

Une diminution de l'activité tyrosine kinase du récepteur de l'insuline a été observée dans les cellules musculaires de femmes enceintes obèses ou présentant un diabète gestationnel (13). Ceci pourrait être lié à la surexpression d'une glycoprotéine PC-1 dans le muscle squelettique des patientes enceintes comparées

à celle de femmes non enceintes. Effectivement, cette protéine inhibe in vitro l'activité tyrosine kinase du récepteur de l'insuline. En cas de diabète gestationnel, le contenu cellulaire en PC-1 est majoré comparé à celui de femmes enceintes normo tolérantes (14).

D'autre part, au cours du diabète gestationnel, le récepteur de l'insuline subit d'autres modifications provoquant l'inhibition de sa voie de signalisation intracellulaire (15).

Une diminution du contenu cellulaire en IRS1 (insulin receptor substrate) est rapportée dans les cellules musculaires des femmes enceintes normotolérantes (16), diminuant ainsi le signal de l'insuline en intracellulaire. Par conséquence, la captation musculaire de glucose est diminuée (17). Ce phénomène est exacerbé dans le diabète gestationnel.

- Anomalies de l'action périphérique de l'insuline au niveau du tissu adipeux, du muscle squelettique et du foie

Au cours de la grossesse normale, on constate une diminution de la glycolyse par diminution de l'activité de la phosphofructokinase et de la pyruvate kinase dans le muscle squelettique. Alors que l'activité de la glucose-6-phosphate déshydrogénase est plus élevée dans le muscle des femmes enceintes comparé à celle observée chez les femmes non enceintes, suggérant une augmentation de la synthèse locale d'acide gras inhibant la glycolyse (18).

Une inhibition de la production hépatique de glucose a été observée dans certains cas, ce qui pourrait expliquer, au moins en partie, la diminution de la tolérance glucidique (30).

Au cours du diabète gestationnel, il existe des anomalies du transport de glucose intra adipocytaire liées à une réduction du contenu cellulaire en GLUT 4 et à des perturbations de leur translocation membranaire (19).

2.3. Facteurs modulateurs de l'insulinorésistance et de l'insulinosécrétion

Cette insulinorésistance serait en partie expliquée par l'augmentation des hormones placentaires au cours de la grossesse mais surtout par des cytokines telles que le TNF α .

- Rôle hormonal

La production hormonale au cours de la grossesse débute dès l'implantation du trophoblaste et augmente tout au long de la grossesse. Elle modifie le métabolisme des nutriments pour assurer un apport énergétique foetal suffisant tout en maintenant l'homéostasie glucidique de la mère. Les hormones favorisent le stockage des graisses, diminuent les dépenses énergétiques et retardent la clairance du glucose (12).

- Ø Les œstrogènes

Leur rôle métabolique n'est pas majeur (12).

- Ø La progestérone

Elle diminue la production hépatique, et le transport de glucose(20).

- Ø La prolactine

Elle favorise la sécrétion insulinique probablement grâce à la stimulation de l'hypertrophie des cellules pancréatiques (21).

- Ø L'hormone placentaire lactogène (hPL)

Elle induit une élévation concomitante de l'insulinosécrétion et de la glycémie au décours d'une hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO).

- Ø Le cortisol

Son augmentation au cours de la grossesse d'un facteur 2,5 est liée à l'augmentation de la production hépatique de la Cortisol Binding Globuline (CBG).

Cette hormone est responsable d'une augmentation de la production hépatique du glucose et d'une diminution de l'insulinosensibilité. (22)

Ø L'hormone de croissance placentaire (hPGH)

L'hormone de croissance placentaire diffère de l'hormone de croissance (GH) hypophysaire de 13 acides aminés, augmente de 6 à 8 fois au cours de la gestation et remplace la GH maternelle dans la circulation maternelle à partir de la 20^{ème} SA (23). La surexpression de GH est associée à une insulino-résistance sévère au troisième trimestre de gestation (24).

- Rôle des cytokines

Des cytokines telles que le Tumor Necrosis Factor (TNF α) interviennent aussi dans la genèse de l'insulino-résistance (25). Les modifications de l'insulinosensibilité au cours de la grossesse sont corrélées positivement aux concentrations sériques de TNF α (26).

- Rôle des acides gras libres

La grossesse normale est associée à une hypertriglycéridémie. Le taux de triglycéride augmente dès le 1^{er} trimestre pour atteindre au 3^{ème} trimestre jusqu'au double de ces concentrations habituelles. Ceci est lié à un effet direct des œstrogènes sur leur production hépatique. De plus, en première partie de grossesse, l'insulinosécrétion augmente, favorisant le stockage des lipides sous forme de tissu adipeux. L'apparition au cours du troisième trimestre, d'une insulino-résistance a pour effet une levée d'inhibition de la lipolyse et favorise la libération en grande quantité d'acides gras circulants, aggravant ainsi cette insulino-résistance.

- Prédisposition génétique

Il semble que l'ensemble de ces modifications métaboliques conduisent plus volontiers au diabète gestationnel chez des femmes génétiquement

prédisposées (27). Certaines variantes génétiques seraient associées au diabète gestationnel.

3. Les facteurs de risques

3.1. L'âge

Plusieurs études montrent que la prévalence du DG augmente avec l'âge des femmes. Selon les tranches d'âge étudiées, elle varie de 1 à 13%.

La prévalence du DG est en moyenne 2.5 fois plus élevée chez les femmes de plus de 35 ans par rapport à celles de moins 30ans(28), et 10 fois plus élevée chez les femmes de plus de 40 ans par rapport à celles de 20 ans et moins (29,32).

Dans une étude américaine (31), la prévalence du diabète gestationnel, passe chez les patientes « noires » de 1,6% à moins de 25 ans, à 4,4% entre 25 et 34 ans, et à 7,1% à plus de 35 ans. De même, chez les caucasiennes elle passe respectivement de 1,5% (<25ans) à 3,6% (entre 25 et 34 ans) et à 6,2% (>35ans) (31). Le risque de diabète gestationnel croît de manière linéaire avec l'âge sans qu'il y ait de seuil bien défini. En fonction des études, celui-ci varie de 25 à 40 ans.

3.2. L'obésité

L'obésité est définie par un BMI > à 30 kg/m² et est reconnue comme étant un facteur de risque de diabète de type 2.L'insulinorésistance induite par l'obésité pourrait, comme dans le diabète de type 2, jouer un rôle dans l'apparition du DG.

Plusieurs études ont traité l'influence du BMI sur la prévalence du DG. On constate que la prévalence du DG augmente avec le BMI des femmes et varie de 7 à 34% selon les études et le poids des femmes.

Selon des études, les femmes ayant un BMI compris entre 35 et 39 kg/m² auraient 16 fois plus de risque de développer un DG que les femmes ayant un BMI compris entre 20 et 24 kg/m² (32).

Enfin, les femmes présentant un diabète ont plus de surpoids et sont plus obèses que les autres femmes avec un pourcentage d'obésité 2 fois plus important (33,34).

3.3. La multiparité

Dans plusieurs études (34,35), on remarque que le DG concerne de façon plus fréquente les femmes multipares que les femmes primipares. Cependant, aucune étude n'a permis de montrer qu'un antécédent de grossesse était significativement associé au risque de DG.

3.4. L'origine ethnique

L'origine ethnique des patientes est aussi un facteur de risque. Ainsi les patientes d'origine asiatique, hispanique, africaine, indienne et des îles du Pacifique ont plus de risque de développer un diabète gestationnel (36,37). Mais l'ethnie n'a été étudiée qu'en association à d'autres facteurs, notamment l'obésité, pour déterminer des populations à risque.

3.5. La prise de poids pendant la grossesse

La prévalence du DG semble être plus importante chez les femmes ayant pris plus de 8 kg pendant la grossesse que celles qui ont pris moins de poids (< à 8kg : 7.5% versus > à 8kg : 10.2%) (28). Le risque de développer un DG parmi les femmes qui ont pris 20 kg ou plus serait de 3.56 par rapport aux autres et de 1.67 pour une prise de poids entre 5 et 9.9 kg (38).

3.6. ATCD de diabète familial

Les études montrent que les femmes qui présentent un DG ont souvent un antécédent de diabète familial. La présence d'un antécédent de diabète familial est 2 à 6 fois plus importante chez les femmes qui ont un DG par rapport aux autres.

D'autre part, la prévalence du DG est plus élevée chez les femmes ayant un antécédent familial de diabète que chez les autres (14.5% contre 7.3%) (28).

Dans une étude de 1990 à 1994, aux Etats-Unis, il a été montré que le risque de DG était plus important en présence d'un diabète dans la famille du 1er degré et en particulier lorsque c'était la mère qui était atteinte et non le père. Il semblerait que les femmes qui ont un antécédent maternel de diabète ont 1.9 fois plus de risque de développer un DG que les autres (38).

3.7. ATCD de DG

Une femme qui a un antécédent de DG, a plus de risque de développer un DG au cours d'une prochaine grossesse, en raison des facteurs de risque qu'elle présente, mais aussi, parce que la grossesse pour elle, est un état diabétogène prédisposant à l'apparition d'un DG, par l'insulinorésistance qu'elle entraîne. Selon une étude australienne, les femmes ayant un DG auraient 14.5 fois plus de risque d'avoir un antécédent de DG que les autres (39).

3.8. ATCD de macrosomie

Parce que la macrosomie est une complication fréquente du DG, plusieurs études ont étudié la prévalence d'un antécédent de macrosomie chez les femmes ayant un DG. La présence d'un antécédent de macrosomie serait en moyenne 2 fois plus élevée chez les femmes qui ont un DG par rapport aux autres (33,39).

3.9. ATCD obstétrical ou de complications congénitales, néonatale, ou de prématurité

Les femmes ayant un antécédent de mort néonatale et de césarienne, seraient à plus haut risque de développer un DG que les autres, ce qui ne semble pas être le cas pour un antécédent d'anomalie fœtale ou de prématurité. Peu d'études ont évalué le risque de DG pour ces femmes. L'une d'elles (34), rapporte un

risque de DG de 1.19 pour les femmes ayant un antécédent de mort néonatale et de 1.18 pour les femmes ayant un antécédent de césarienne. Le risque de DG semble donc exister chez ces femmes mais il reste cependant faible.

3.10. Le statut socio-économique

Les femmes ayant un statut socio-économique bas semblent être plus à risque de développer un DG. Une étude (40), a montré qu'un statut socio-économique bas augmentait le risque de DG. Dans cette dernière, le statut socio-économique des femmes est caractérisé par leur niveau d'études et leur type d'emploi, les résultats ont montrés que la prévalence du DG était plus élevée chez les femmes au foyer avec un bas niveau d'études ; vu q' elles présentaient plus de facteurs de risque de DG que les autres, notamment un poids plus important, des grossesses multiples, et plus d'antécédents familiaux de diabète (40).

3.11. La présence d'une HTA ou d'une protéinurie

Il semblerait que les femmes qui présentent un DG ont un risque plus élevé d'hypertension artérielle (HTA) gravidique et de pré-éclampsie pendant leur grossesse que les autres femmes.

En ce qui concerne le risque de pré-éclampsie, certaines études ne mettent pas en évidence de différence significative entre les 2 groupes (parturientes diabétiques et les autres normotolerantes) (41). D'autres études montrent que les femmes ayant un DG ont un risque en moyenne 1.4 fois plus important de pré-éclampsie que les autres femmes (29,34).

Ainsi, l' HTA gravidique et la pré-éclampsie semblent être associés au DG et leur présence suscite une recherche de ce dernier (39).

4. Dépistage du diabète gestationnel

L'objectif du diagnostic du diabète gestationnel est d'identifier les patientes à risques de complications périnatales. Cependant, il n'existe encore aujourd'hui aucune preuve directe qu'un dépistage systématique ou ciblé du diabète gestationnel modéré réduit la morbidité périnatale. En effet, grâce à HAPO(42), on a montré que l'hyperglycémie est associée à des complications périnatales; ainsi qu'avec ACHOIS(43), on a montré que le traitement de l'hyperglycémie modérée maternelle permet une réduction de certaines complications fœtales. Mais aucune étude n'a montré le bénéfice du dépistage du diabète gestationnel sur la réduction de la morbidité périnatale.

Jusqu'à récemment, la stratégie diagnostique du diabète gestationnel était difficile et différait d'un pays à l'autre. En effet, il n'y avait, jusqu'en mars 2010, aucun consensus sur les stratégies de dépistages du diabète gestationnel (universel ou ciblé), les tests diagnostics et les seuils à utiliser malgré plus de 11 recommandations internationales. Mais, en mars 2010, un consensus international a été proposé par l'International Association of Diabetes Pregnancy Study Group (IADPSG) (2).

4.1. Les tests de charge en glucose

La principale méthode utilisée pour le diagnostic du diabète gestationnel est le test de charge en glucose. Il existe deux stratégies de dépistages faisant appel à trois tests différents. La première stratégie appelée « stratégie en 2 temps » repose sur le test d'O'Sullivan et l'hyperglycémie provoquée par voie orale à 100 g de glucose. La seconde stratégie appelée « stratégie en 1 temps » repose sur l'hyperglycémie provoquée par voie orale à 75g de glucose.

Quelque soit la stratégie utilisée, ces test sont réalisés entre 24 et 28 semaines de grossesse (44).

- Test d'O'Sullivan : test de dépistage

Il s'agit d'une hyperglycémie provoquée par voie orale à partir de 50g de glucose, au cours duquel les patientes doivent boire 50g de glucose dilué dans 150ml d'eau. Il peut être réalisé à n'importe quel moment de la journée, chez une femme à jeun ou non. Il repose sur le dosage d'une glycémie veineuse 1 heure après l'ingestion des 50g de glucose.

L'objectif de ce test est d'identifier les patientes à risque de développer un diabète gestationnel. Deux seuils glycémiques ont été proposés pour déterminer la positivité du dépistage: une glycémie supérieure ou égale à 1,30g/l (7,2mmol/l) ou à 1,40g/l (7,8mmol/l).

Une glycémie supérieure à 2g/l (11,1mmol/l) signe d'emblé le diagnostic de diabète gestationnel. En fonction du seuil de glycémie utilisé, il est positif dans 15 à 25% des cas (44).

Initialement, lorsqu' O' Sullivan a proposé ses critères en 1973, l'utilisation de la valeur de 1,30g/l permettait d'obtenir une sensibilité du test de 100% mais une mauvaise spécificité (78%) tandis qu'avec l'utilisation de la valeur de 1,40g/l, sa sensibilité était de 79% et sa spécificité de 87% soit une valeur prédictive positive de 14% et négative de 99% (45).

- Hyperglycémie provoquée par voie orale à 100g de glucose (HGPO):
test de confirmation diagnostique

Il s'agit d'une charge de 100g de glucose qui doit être réalisé le matin à jeun, chez une patiente au repos. Des glycémies veineuses sont prélevées à jeun puis 60, 120 et 180 minutes après l'ingestion du glucose.

Le diagnostic du diabète gestationnel est confirmé par la présence de 2 glycémies pathologiques. Cependant, il existe trois seuils glycémiques différents proposés dans la littérature. Les premiers seuils diagnostics du diabète gestationnel

ont été créés en 1964 par O'Sullivan et Mahan à partir d'études réalisées dans les années 50 pour dépister les femmes à risque de développer un diabète de type 2 en post-partum (46). L'utilisation de 2 valeurs anormales reposait sur la possibilité d'erreurs de laboratoire. Les glycémies étaient alors réalisées sur sang veineux total. Pour mieux retenir les valeurs seuils, des valeurs arrondies ont été proposées. Puis avec l'évolution des techniques de dosage (utilisation de plasma plutôt que le sang total), de nouveaux critères ont été créés. Ainsi, les critères du National Diabetes Data Group (NDDG) utilisés par l'American Diabetes Association (ADA) et l'American College of Obstetrician and Gynecologist (ACOG) reposent sur une conversion des seuils veineux en seuils plasmatiques (47).

Ensuite, l'utilisation d'une méthode de dosage appelée méthode de «Somogyi-Nelson » qui surestimait les glycémies de 0,05g/l a été remplacée par une méthode enzymatique réduisant ce biais. Carpenter et Coustan ont alors proposé en 1982, de nouveaux seuils résultant d'une conversion des critères d'O'Sullivan (soustraction de 0,05g/l puis application d'un facteur correctif de +14%) (44,48).

Tableau 1 :D'après le rapport de Synthèse sur le dépistage et le diagnostic du diabète gestationnel, HAS 2005

	O'sullivan et Maham (Sang total) 1964	Conversion NDDG (plasma) 1974	Carpenter et Coustan (plasma) 1982
A jeun	0,9 g /l 5,5 mmol/l	1,05g/l 5,8mmol/l	0,95g/l 5,3mmol/l
A 1heure	1,65g/l 9,2mmol/l	1,90g/l 10,6 mmol/l	1,80g/l 10mmol/l
A 2heures	1,43g/l 8,1mmol/l	1,65g/l 9,2mmol/l	1,55g/l 8,6mmol/l
A 3heures	1,27g/l 6,9mmol/l	1,45g/l 8,1mmol/l	1,40g/ l 7,8mmol/l

Il y a deux principaux obstacles à la réalisation de l'HGPO 100g. D'une part, il faut noter sa mauvaise tolérance clinique liée à la quantité de glucose absorbée responsable de nausées, vomissements et malaises. D'autre part, elle s'inscrit dans une prise en charge diagnostique en 2 temps (après un test de O'Sullivan), responsable d'une perte de temps et de perdus de vue.

- Hyperglycémie provoquée par voie orale à 75g de glucose : «Stratégie en 1 temps »

Il s'agit d'un test de charge en glucose de 75g qui doit être réalisé le matin, chez une patiente à jeun depuis au moins 8 heures. Les patientes doivent boire en 5 minutes un mélange comprenant 75g de glucose anhydre dilué dans 250 à 300ml d'eau. Elles doivent rester à jeun pendant toute la durée du test ; seul de l'eau peut

être consommée. Des glycémies veineuses sont réalisées à jeun puis 60 et 120 minutes après le début du test.

Pour ce test il existe plus de 8 seuils différents proposés dans la littérature. L'avantage de cette stratégie est la réduction du délai diagnostique, une meilleure tolérance clinique et un moindre coût (44).

Tableau 2 : critères diagnostiques de diabète gestationnel après HGPO à 75g.

Recommandations (Année)	glycémie à jeun**	glycémie à 1 heure**	glycémie à 2 heures**
ADA* (2004)	0,95g/l (5,5mmol/l)	1,80g/l (10mmol/l)	1,55g/l (8,6mmol/l)
SIGN (2001)	1,0g/l(5,5mmol/l)	-	1,64g/l (9,0mmol/l)
OMS (1999)	1,26g/l(7,0mmol/l)	-	1,40g/l (7,8mmol/l)
ADPS (1998) Australie	1,0g/l (5,5mmol/l)	-	1,64g/l (9,0mmol/l)
ADIPS (1998) Nouvelle-Zélande	1,0g/l (5,5mmol/l)	-	1,64g/l (9,0mmol/l)
CMA* (1998)	0,95g/l (5,3mmol/l)	1,92g/l (10,6mmol/l)	1,61g/l (8,9mmol/l)
4 ^e Conférence international Sur le DG* (1998)	0,95g/l (5,3mmol/l)	1,80g/l (10,0mmol/l)	1,55g/l (8,6mmol/l)
PNCG (1996)	1,10g/l (6mmol/l)	-	1,64g/l (9,0mmol/l)

ADA: American Diabetes Association; SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network; OMS: Organisation Mondiale de la Santé; ADIPS: Australian Diabetes in Pregnancy Society; CMA: Canadian Medical Association; PNCG: Pregnancy and Neonatal Care Group

*Deux valeurs anormales sur les trois sont requises pour porter le diagnostic.

**Mesurée sur sang veineux plasmatique

- Problèmes des tests de charge en glucose :

Les problèmes inhérents à ces tests de charge en glucose sont divers. D'une part, ils ont été créés il y a plus de 40 ans (46) pour identifier les patientes à risque de développer un diabète après la grossesse et non, pour évaluer les femmes à risque de développer des effets indésirables périnataux (mortalité périnatale, macrosomie, HTA gravidique). D'autre part, il existe une multitude de seuils utilisés pour chacun de ces tests. Or depuis HAPO (42), on sait qu'il s'agit d'un continuum entre le risque fœtal et la glycémie maternelle. Le choix des seuils est arbitraire, un compromis entre sensibilité et spécificité. Dernièrement, il semble que ces critères aient une faible reproductibilité (49,50).

4.2. Le repas test ou test pragmatique

Compte tenu de la mauvaise tolérance clinique des tests de charge en glucose, de leur caractère non physiologique, des perdus de vue liées à la prise en charge en deux temps, certaines équipes ont proposé de dépister le diabète gestationnel par un test pragmatique reposant sur un petit déjeuner : test standardisé. Celui-ci est plus physiologique, simple et peu coûteux. Il nécessite la réalisation de glycémies veineuses à jeun et 2 heures après l'ingestion d'un petit déjeuner standardisé comprenant 60g de glucides.

4.3. Les Méthodes alternatives

- La glycémie veineuse à jeun

La glycémie veineuse à jeun présente des avantages en termes de coût et d'acceptabilité (facile à réaliser). Elle est associée de manière linéaire à la morbidité périnatale (42,51).

Mais, elle varie au cours de la grossesse. De plus, une patiente avec un authentique diabète gestationnel peut avoir une glycémie à jeun normale mais une réponse glycémique pathologique après charge en glucose.

Dans les études, sa sensibilité et sa spécificité varient énormément en fonction des seuils utilisés. Ainsi, avec un seuil de 0,87g/l, sa sensibilité est de 81% et sa spécificité de 76% ; tandis que pour un seuil de 1,40g/l, elles sont de 59% et 91% respectivement (52). Dans HAPO, l'utilisation de la glycémie veineuse à jeun ne permettait de diagnostiquer que 8,3% des diabètes gestationnels contre 17,8% si la charge en glucose était utilisée (seuils déterminés pour obtenir un Odds ratio de complications de 1,75) (2).

- Les protéines glyquées : HbA1c et fructosamine

Leur utilisation comme moyen de dépistage du diabète gestationnel pose plusieurs problèmes. Au cours de la grossesse, les femmes ont des glycémies à jeun diminuées, des glycémies postprandiales plus élevées et une érythropoïèse augmentée ce qui diminue le taux d'HbA1c. De même avec l'hémodilution, la fructosamine est diminuée. Il manque des valeurs de référence au cours de la grossesse. Par ailleurs, le temps de développement de l'intolérance glucidique étant court, il n'a pas de traduction sur l'hémoglobine glyquée. Leur intérêt est donc limité. Certaines études ont étudiés leur sensibilité qui s'avère très faible (53,54).

- Glycosurie

C'est le premier examen déjà mis en place pour le dépistage du diabète gestationnel. Mais le seuil rénal de réabsorption du glucose est abaissé au cours de la grossesse avec d'importantes variations interindividuelles, rendant médiocre la corrélation glycémie/glycosurie. D'après une étude rétrospective nord américaine (55), avoir une glycosurie positive au cours des 2 premiers trimestres de grossesse est un facteur prédictif de diabète gestationnel avec une sensibilité de 7,1% et une spécificité de 98,5%.

5. Le retentissement sur le plan maternel et fœtal

L'hyperglycémie maternelle au cours de la grossesse est depuis longtemps reconnue comme délétère pour le fœtus et la mère dans le cadre des diabètes préexistants à la grossesse et des diabètes gestationnels. Par contre, le niveau glycémique associé aux complications dans le cadre des diabètes gestationnels modérés (c'est-à-dire ayant une glycémie à jeun inférieure à 1,26g/l) est resté très controversé jusqu'à l'étude internationale, prospective et multicentrique HAPO (42), qui a été menée sur 23 316 femmes enceintes dépistées par un test de charge en glucose de 75g entre 24 et 32 semaines de grossesse, et qui a permis de montrer que le risque de complications materno-fœtales augmente de manière linéaire avec les glycémies maternelles. Une association significative a été trouvée entre des niveaux croissant de glycémie maternelle et un poids de naissance supérieur au 90ième percentile (définissant la macrosomie), une concentration en peptide-C dans le sang de cordon supérieur au 90ième percentile (reflet de l'hyperinsulinisme), le taux de césarienne et les hypoglycémies néonatales. Cependant ; elle n'a pas permis de trouver de seuil glycémique au-delà duquel ces risques sont majorés (42).

5.1. Retentissements du diabète sur le plan maternel

- les risques à court terme pour la mère :

Ø HTA gravidique :

Les risques maternels à court terme associés au diabète gestationnel sont l'hypertension artérielle (HTA) gravidique et la pré-éclampsie. Un doublement de la fréquence de ces deux complications a été retrouvé par plusieurs auteurs (56,57). Goldman et al. ont mis en évidence une fréquence accrue d'HTAG (7.3% versus 3.3%) et de la pré-éclampsie (8 % versus 3.9%) chez les femmes présentant un DG par rapport à un groupe témoin. Cette augmentation est remise en question (59,60), car il est de plus en plus souvent admis que l'élévation du risque d'HTAG et de la pré-éclampsie est le fait de facteurs de confusion : élévation de l'indice de masse corporelle (IMC) et âge des patientes présentant un DG. De même, Langer et al. (61) ont clairement mis en évidence une augmentation de la prévalence des complications materno-fœtales chez les femmes obèses ayant un DG, prévalence d'autant plus élevée que l'IMC est élevé.

Ø L'augmentation du risque de césarienne :

De nombreuses études montrent que la prévalence des césariennes est plus élevée chez les femmes ayant un DG. Celle-ci varie de 22% à 30% selon les études, avec un risque de césariennes en moyenne 1.5 fois plus important par rapport aux autres femmes (33, 34, 62, 63, 64, 65). Le risque de césarienne est directement lié au risque de complications fœtales telles que la macrosomie.

Le nombre de césariennes semble avoir augmenté au cours des années, probablement en raison d'un dépistage plus important du DG, et d'une politique de prudence visant à diminuer les risques de complications à la naissance. Ainsi certaines études ont montré que la décision d'une césarienne n'était pas toujours en

rapport avec la présence d'une macrosomie mais était influencé par le seul diagnostic du DG (66).

Ø La persistance de troubles glycémiques dans le post-partum :

Le DG disparaît habituellement après l'accouchement. Pourtant, dans certains cas, les troubles de la tolérance au glucose persistent et doivent faire évoquer la présence d'un diabète de type 2 préexistant méconnu ou révélé par la grossesse, pour lequel, un suivi dans le postpartum puis au long cours sera nécessaire (67).

Une étude réalisée en Espagne montre un pourcentage d'environ 2.5 % de diabètes de type 2, 3 mois après l'accouchement, et d'environ 5%, 6 mois après l'accouchement, chez des patientes qui ont présenté un DG (68).

Actuellement, l'Alfadiam, recommande de réaliser une hyperglycémie provoquée orale (HGPO) à 75g sur 2 heures, selon les critères de l'OMS, 3 mois après l'accouchement, après la fin de l'allaitement et avant la prise d'œstro-progestatifs (69).

- Les risques à long terme pour la mère :

Ø Diabète type 2 :

Après l'accouchement, les patientes ayant eu un diabète gestationnel récupèrent une homéostasie glucidique normale, mais ces femmes recourent à un risque majeur de développer secondairement un diabète de type 2. En fonction des études, cela concernerait entre 2,6 et 70% des patientes, chiffres variant selon les populations étudiées et leur durée de suivi (44,70). Dans une méta-analyse récente, Bellamy et al. ont montré que le risque relatif de développer un diabète de type 2, après un diabète gestationnel, comparativement à une homéostasie glucidique conservée pendant la grossesse est de 7,43 (71).

En France, Vambergue et al. ont récemment montré que les plus importants facteurs prédictifs de développer un diabète de type 2 sont : les antécédents de

diabète gestationnel, d'hypertension artérielle, un âge supérieur à 33 ans ou plus lors de l'accouchement, un antécédent familial de diabète, une glycémie à jeun supérieure à 5,5mmol/l au cours de la grossesse, et la sévérité de l'hyperglycémie au cours de la grossesse (72). Cependant, ces principaux facteurs de risques de développer un diabète de type 2 sont les mêmes que ceux du diabète gestationnel (70). Le facteur confondant le plus important semble être le poids maternel (grand pourvoyeur d'insulinorésistance). Le principal facteur prédictif d'évolution vers un diabète de type 2 en cas de diabète gestationnel serait l'accroissement de la glycémie à jeun pendant la grossesse.

Ø Le risque de récurrence.

Le risque de récurrence d'un nouveau DG après une première grossesse est estimé entre 30 et 69 % selon les études. Ces taux variables de récurrence sont liés au type de population étudiée et aux différentes modalités de dépistage du DG.

Les facteurs identifiés susceptibles de prédisposer à un DG récurrent sont l'obésité, la multiparité, un diagnostic précoce de DG au cours de la première grossesse, le recours à l'insulinothérapie au cours de la première grossesse, l'âge maternel avancé, le poids avant la première grossesse et la prise de poids entre 2 grossesses successives (73).

5.2. Retentissement sur le plan foetal

- À court terme :

Ø Mortalité périnatale :

La complication périnatale la plus grave est la mort foetale ou néonatale. Dans des études anciennes, elle était accrue au cours des diabètes gestationnels mais les patientes avaient un niveau glycémique élevé. Dans l'étude d'O'Sullivan, la mortalité périnatale était augmentée en cas de diabète gestationnel maternel (6,4% versus 1,5% chez les patientes normotolérantes) (74).

D'après les recommandations de la Haute Autorité de Santé française (HAS) publiées en 2005, aucune étude n'a retrouvé d'association entre la mortalité périnatale et le diabète gestationnel depuis 1985. Dans les dernières études, ce risque est effectivement quasiment nul en cas de diabète gestationnel modéré (42). Dans l'étude randomisée, contrôlée, multicentrique ACHOIS (n=1030) analysant le bénéfice de la prise en charge thérapeutique du diabète gestationnel, on dénombrait 5 morts dont 3 fausses couches et 2 morts néonatales dans le groupe non traité (510 femmes) contre aucune dans le groupe traité (490 femmes). Et dans l'étude multicentrique, contrôlée, randomisée de Landon et al. (n=958), aucune mort périnatale n'était à déplorer (75). Il faut, par contre, noter que l'obésité maternelle, facteur de risque de diabète gestationnel, est un facteur de mortalité périnatale (76).

Ø La macrosomie :

Il n'y a pas de consensus sur la définition de la macrosomie. Certains auteurs la décrivent soit par un poids de naissance supérieur à 4000g (voire supérieur à 4500g) quelque soit le sexe et le terme ; soit par un poids de naissance supérieur au 90ième percentile pour le terme et le sexe, déterminé en fonction des courbes de références dans une population donnée. Elle s'agit de la complication la plus fréquente. Le risque de macrosomie est directement lié au niveau glycémique de la mère avec un risque qui augmente dès que la glycémie s'élève. Il a été montré que le risque de macrosomie est associé de façon significative au chiffre de la glycémie post prandiale avant 32 SA (entre la 29 et la 32ème SA) (77). Le pourcentage de masse grasse en cas de macrosomie est en excès (30% du poids contre 16% chez les nouveaux nés de poids normal), et chez les enfants nés de mères diabétiques, on observe une répartition particulière de la masse grasse préférentiellement facio-thoracique à l'origine de complications obstétricales (67,78).

La physiopathologie de la macrosomie repose sur l'hypothèse de Pedersen (1954), selon laquelle l'hyperinsulinisme fœtal expose le fœtus à différentes complications, notamment une croissance excessive en raison de l'effet anabolisant de l'insuline (79). Le diabète gestationnel expose le fœtus à de fortes concentrations en glucose, car il traverse la barrière placentaire contrairement à l'insuline. Cette hyperinsulinémie fœtale est réactionnelle à l'hyperglycémie maternelle.

Elle représente une complication du DG potentiellement grave pour la mère et le fœtus. Les femmes ont un risque élevé d'anomalies du travail, de déchirures périnéales sévères et de césariennes, des hémorragies du post-partum, des infections, des complications thromboemboliques ou des accidents d'anesthésie. Le fœtus a un risque plus important d'hémorragie intracrânienne, de dystocie des épaules avec lésions du plexus brachial (étirement ou paralysie), de fractures claviculaires et d'asphyxie (77,80).

Ø Les troubles métaboliques néonataux

Il s'agit essentiellement des hypoglycémies néonatales définies le plus souvent, par des glycémies inférieures à 0,40g/l chez l'enfant à terme, ou inférieure à 0,30g/l chez le prématuré ou l'hypotrophe (81). Elles sont secondaires à l'hyperinsulinisme fœtal, en cas de diabète gestationnel maternel mal contrôlé avant le terme ou en cas de persistance de l'hyperglycémie maternelle au cours du travail. En l'absence d'apport exogène de glucose, cet hyperinsulinisme conduit à l'hypoglycémie par inhibition de la production hépatique de glucose. Son incidence au cours du diabète gestationnel varie, en fonction du poids de naissance (supérieur ou non à 4000g) (82).

Des hypocalcémies ou hypomagnésémies sont décrites, en général, asymptomatiques. On rapporte aussi des cas d'hyperbilirubinémie responsable d'un ictère et des cas de polyglobulie (82).

Ø Les accidents cardiorespiratoires néonataux.

○ Les détresses respiratoires aiguës néonatales

Les détresses respiratoires observées chez les nouveau-nés des mères ayant présenté un DG, pourraient s'expliquer par l'hyperinsulinémie fœtale responsable d'une immaturité pulmonaire (64). Celles-ci pourraient se voir préférentiellement en cas de prématurité du fait de la maturation pulmonaire inachevée et seraient favorisées par la réalisation d'une césarienne en raison d'un retard de résorption du liquide amniotique par immaturité du surfactant (67).

Grâce à la prise en charge intensive des femmes ayant un DG, on observe beaucoup moins de complications liées aux détresses respiratoires néonatales qui tendent à disparaître.

○ la cardiomyopathie hypertrophique

La cardiomyopathie hypertrophique pourrait être une autre complication de l'hyperinsulinémie rencontrée chez les nouveau-nés de mères présentant un DG (64). Cependant, peu d'études mettent en évidence une telle complication qui semble être davantage une complication du diabète de types 1 ou 2 mal équilibré durant la grossesse (67).

○ Prématurité :

La prématurité est définie par un terme d'accouchement inférieur à 37 SA. Elle est augmentée au cours du diabète gestationnel. Sa prévalence est comprise entre 3,9 et 9,1% (42). Cependant, l'essai contrôlé randomisé de Landon et al. analysant le bénéfice de la prise en charge thérapeutique du diabète gestationnel, ne montre pas de réduction significative du risque de prématurité (prévalence de 9,4% versus 11,6%) (75). Cette prématurité est en partie induite par les cas de pré-éclampsies accrus en cas de diabète gestationnel (césarienne thérapeutique).

○ L'hypotrophie :

Elle est définie par un poids de naissance, rapportée à l'âge gestationnel, < au 10^{ème} percentile sur les courbes de Leroy et Lefort. Elle s'observe lorsque les glycémies maternelles sont basses en cas de traitement trop strict. L'étude d'O Langer montre une augmentation du taux d'hypotrophies néonatales dans la population de DG lorsque le contrôle glycémique est intensifié (5.5% contre 8.8%) (83). Dans cette étude, le taux d'hypotrophies dans la population de DG est peu différent de celui de la population sans DG (5.5% versus 6.7%).

• À long terme :

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

Ø Obésité et syndrome métabolique

De nombreuses études ont analysé l'exposition in utero au diabète gestationnel. Dans l'une d'elle, l'IMC des enfants exposés au DG était plus élevé quelque soit leur âge (jusqu'à 21 ans) comparé à ceux de leurs frères et sœurs non exposés (ayant donc le même terrain génétique et le même environnement) (84).

Dans une étude publiée récemment (85), le bénéfice du traitement du diabète gestationnel sur le développement du surpoids chez leurs descendants n'a pas été prouvé.

Les facteurs prédictifs de survenue d'un syndrome métabolique chez les descendants de patientes ayant eu un diabète gestationnels seraient : la glycémie maternelle au 3^{ème} trimestre, l'obésité maternelle, la macrosomie néonatale et l'obésité dans l'enfance (86).

Ø Diabète :

Les descendants de mère ayant eu un diabète gestationnel présentent plus volontiers des troubles de la tolérance glucidique (intolérance au glucose que ceux nés de mères normotolérantes (87). Dans une méta-analyse de 2009 comprenant 20 études, Bellamy et al. ont montré un risque multiplié par 7,43 de développer un diabète de type 2 chez les descendants de femmes atteintes de diabète gestationnel (3997 diabétiques descendants de 31 867 femmes ayant un diabète gestationnel) comparées à ceux de femmes normotolérantes (6862 diabétiques descendants de 643 588 femmes normotolérantes) (71).

Ø Le développement neurologique et intellectuel :

Plusieurs recherches ont étudiés l'influence des troubles métaboliques sur le développement neuropsychologique des enfants de mères présentant un DG. La grande majorité de ces études n'ont pas mis en évidence de différence significative chez ces enfants comparativement aux enfants de mères non diabétiques (65,88).

6. Prise en charge thérapeutique du diabète gestationnel

L'objectif de la prise en charge thérapeutique du diabète gestationnel est de diminuer la survenue de complications materno-fœtales en abaissant le niveau glycémique des patientes et en organisant la prise en charge obstétricale. Mais, l'effet du traitement du diabète gestationnel modéré sur la réduction de la morbidité materno-fœtale est resté très longtemps controversé.

6.1. Les modalités de prise en charge

- le début de la prise en charge :

Le début de la prise en charge doit être le plus précoce possible car l'efficacité d'un traitement précoce serait meilleure (77). L'idéal serait de ne pas dépasser 1 semaine.

Le contrôle glycémique ne semble bénéfique pour éviter la macrosomie que lorsqu'il est obtenu avant 32 SA, il reste cependant utile, même obtenu tardivement pour éviter les complications métaboliques néonatales (89,90).

- Objectifs glycémiques

Des objectifs glycémiques ont été fixés pour éviter la survenue de complications materno-fœtales.

D'après la quatrième conférence internationale sur la prise en charge du diabète gestationnel de 1998, les glycémies à jeun doivent être inférieures à 1,05g/l et les glycémies postprandiales (2 heures) inférieures à 1,30g/l (1). Dans les recommandations de l'ACOG, ces seuils sont de 0,95g/l à jeun et 1 heure après les repas de 1,30g/l (91). En France, le CNGOF recommande des glycémies à jeun inférieures à 0,95g/l et celles mesurées 2 heures après un repas inférieures à 1,20g/l. La moyenne des glycémies capillaires doit être maintenue en dessous de 1,05g/l (92).

Un traitement trop efficace avec des niveaux glycémiques trop bas exposent le fœtus à deux risques : un retard de croissance intra utérin et à la toxicité éventuelle d'une cétose de jeûne

- Auto-surveillance glycémique et la surveillance diabétologique.

La IV^{ème} conférence internationale de prise en charge du diabète gestationnel, et le CNGOF, recommandent un monitoring glycémique quotidien, notamment en postprandial (1). Dans les études d'intervention, elles sont comprises entre 4 et 7 fois par jour (43, 75, 93).

En effet, l'auto-mesure glycémique quotidienne permet aux femmes de vérifier leurs glycémies au cours de la journée et ainsi d'adapter leurs comportements diététiques ou leurs thérapies immédiatement, afin d'obtenir une baisse du niveau glycémique moyen et donc de réduire le risque de complications.

En plus de l'auto-surveillance, ces patientes doivent être suivies d'une manière régulière et rapprochée tout au long de la grossesse, il est recommandé de faire une consultation bimensuel voire hebdomadaire si existence de complications (69).

- La prise en charge obstétricale :

Elle est identique à celle des autres femmes enceintes en cas de bon équilibre glycémique.

La survenue de complications (HTA, menace d'accouchement prématuré, hypotrophie) entraînera une prise en charge obstétricale adaptée.

En cas de diabète déséquilibré et de suspicion de macrosomie, la surveillance fœtale échographique et par cardiotocographie sera renforcée en vue d'une éventuelle extraction fœtale.

En terme de ce suivi, l'accouchement de ces patientes doit être un événement programmé, en effet, il a été démontré que la programmation de l'accouchement de ces parturientes (par voie basse après déclenchement ou par voie haute) permet de réduire les complications périnatales, en particulier celle secondaire à la macrosomie (94,95).

- Prise en charge néonatale

Le CNGOF recommande le transfert en unité de néonatalogie des nouveau-nés en cas de complications liées à une prématurité, un retard de croissance intra-utérin ou en cas de diabète mal équilibré. L'alimentation des nouveau-nés doit être débutée dès la naissance (92).

- Le suivi maternel en post-partum

Compte tenu du risque élevé de récurrence du diabète gestationnel et surtout de développer ultérieurement un diabète type 2, il est recommandé de vérifier 3 à 6 mois après la délivrance la normalisation de la tolérance au glucose par

une hyperglycémie provoquée par voie orale avec 75g de glucose. D'après les recommandations internationales, ce test peut être pratiqué dès 6 semaines après l'accouchement (96).

6.2. Moyens thérapeutiques

- Règles hygiéno-diététiques (RHD)

Ø Diététique

Il s'agit de la première ligne de prise en charge. 30% à 90% des patientes ayant un diabète gestationnel sont traitées uniquement par règles hygiéno-diététiques (1,18). Le principal risque d'une restriction calorique trop importante est la survenue d'une hypotrophie fœtale. Ce risque reste cependant hypothétique, car dans les études d'interventions randomisées de Landon et al. et ACHOIS, la prévalence des poids de naissance inférieur au 10^{ème} percentile, n'était pas différente entre les groupes traités et non traités (respectivement : 7,5% versus 6,4% et 7% versus 7%) (43,75).

Dans la quatrième conférence internationale de prise en charge du diabète gestationnel de 1998, il était recommandé:

- une prise de poids limitée (de 7kg chez les obèses, de 7 à 12kg chez les patientes en surpoids et jusqu'à 16kg pour les autres),
- une restriction calorique limitée (jusqu'à 30% des apports caloriques journaliers en cas d'obésité ce qui correspond à 25kcal/kg de poids),
- et des apports glucidiques restreints à 35-45% des apports caloriques journaliers (ce qui améliorerait la glycémie maternelle et les complications néonatales) (97).

D'après le CNGOF, le traitement doit toujours comporter une prescription diététique adaptée à chaque cas après enquête alimentaire tenant compte du poids pré-gestationnel et de la prise de poids, s'appuyant sur différents principes :

- l'alimentation doit comporter 50% de glucides, en privilégiant les glucides de faible index glycémique et des fibres.

- la ration énergétique totale se répartit en trois repas et trois collations.

- le niveau énergétique quotidien peut-être réduit d'un tiers en cas d'obésité, sans descendre en dessous de 1600 kcal/j. Le niveau énergétique peut-être réduit lorsque la prise pondérale dépasse 1,8 kg/mois chez la femme de poids normal et 0,9 kg/mois chez la femme obèse. Dans les autres situations, les apports sont de l'ordre de 1800 à 2200 kcal/j. En présence de cétonurie, il faut élargir la ration énergétique (92).

Ø Activité physique

Dans la quatrième conférence internationale de prise en charge du diabète gestationnel de 1998, la poursuite d'une activité physique régulière était recommandée en l'absence de contre-indications. Ces recommandations sont identiques à celles du CNGOF. En effet, il a été montré dans de très petites études que l'activité physique permettrait une amélioration de l'insulinosensibilité, de diminuer le recours à l'insuline ainsi que la survenue de macrosomie (98).

- Insuline :

Pour certains, l'insuline reste le traitement de choix du diabète gestationnel car elle ne traverse pas la barrière placentaire.

D'après la quatrième conférence internationale sur la prise en charge du diabète gestationnel de 1998, l'insulinothérapie est recommandée quand les patientes n'arrivent pas à obtenir ou à maintenir les objectifs glycémiques ou en cas de croissance fœtale excessive sous RHD (1).

En France, le CNGOF recommande l'instauration d'une insulinothérapie :

- D'emblée si la glycémie à jeun est supérieure à 1,30g/l (7,2mmol/l) au cours du test diagnostique.

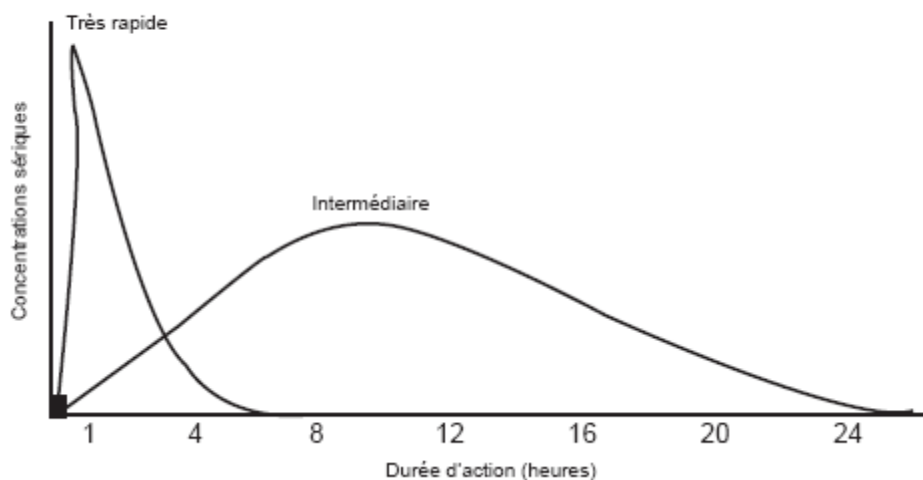
-En cas d'échec du contrôle glycémique malgré un suivi correct des prescriptions diététiques sur une à deux semaines, avec des glycémies à jeun supérieures à 0,95g/l et /ou des glycémies post prandiales > à 1,20g/l, et si la moyenne de l'ensemble des glycémies capillaires dépassent 1,05g/l (5,8mmol/l).

Ce traitement doit être instauré précocement pour être efficace (92).

Le schéma d'insulinothérapie proposé par le CNGOF ainsi que par l'Alfédiem comporte :

- une injection d'insuline rapide 15 à 20 min avant chaque repas si les glycémies post-prandiales sont élevées.
- en combinaison avec une insuline semi-lente au dîner ou au coucher si la glycémie au réveil est élevée.

Durée d'action et concentrations sériques des insulines



Les doses sont majorées de 2 en 2 unités voire de 4 en 4 chez les femmes obèses jusqu'à l'obtention des objectifs de 0,95g/l à jeun et 1,20g/l en post-prandial. Il faut savoir que les besoins en insuline sont très variables d'une patiente à une autre.

Il est conseillé d'utiliser des insulines humaines recombinantes. Les analogues de l'insuline ont obtenu une autorisation de mise sur le marché pour la grossesse et sont également utilisables.

Les insulines d'origine animale restent contre indiquées du fait de leur action immunogène.

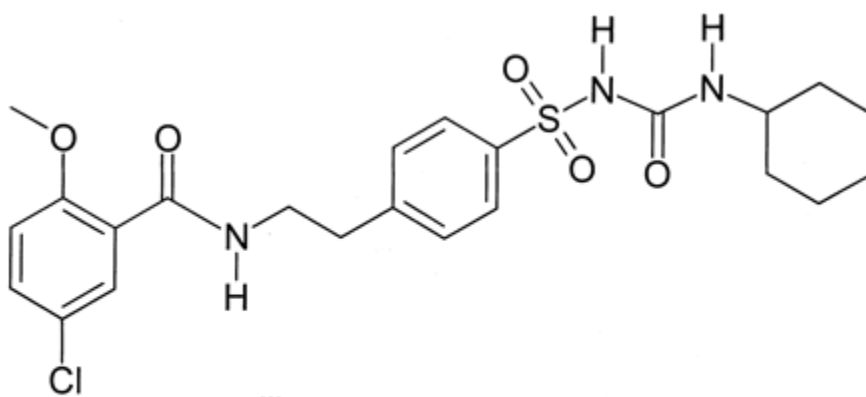
- Les antidiabétiques oraux (ADO) :

L'utilisation des antidiabétiques oraux peut être une alternative thérapeutique intéressante. Pendant longtemps, ils n'ont pas été utilisés chez les femmes enceintes par crainte d'un passage placentaire pouvant avoir des conséquences délétères pour le fœtus. En effet, des anomalies fœtales et des effets indésirables étaient survenus dans des études animales. Le second frein était l'absence d'évaluation de leur efficacité à diminuer le niveau glycémique (99).

Des études récentes, montrent que certains antidiabétiques oraux ne traversent pas le placenta, ne sont ni tératogènes ni responsables de complications néonatales et sont efficaces dans le contrôle glycémique des femmes enceintes (100).

Trois ADO ont été étudiés au cours de la grossesse humaine: la Metformine, le Glibenclamide et l'Acarbose.

Ø Le Glibenclamide (Daonil)



glibenclamide

Ø Mode d'action

Le Glibenclamide, est une molécule qui fait parti de la famille des sulfonylurées, elle augmente la libération d'insuline par le pancréas en provoquant la fermeture au niveau des cellules bêta pancréatiques d'un canal potassique ATP dépendant, comme elle induit une dépolarisation membranaire avec ouverture des canaux calciques. L'entrée du calcium dans la cellule déclenche la libération d'insuline par exocytose. C'est une molécule qui possède également une activité hypoglycémiante extra-pancréatique, indépendante de la libération d'insuline et impliquant notamment une augmentation de la capture de glucose au niveau des cellules musculaires et adipeuses

Ø Pharmacocinétique :

C'est une molécule qui est absorbée essentiellement par voie digestive: 60 à 90% avec pics plasmatiques obtenus 3 heures après prise unique de 5 mg per os.

Sa demi-vie est en moyenne de 5 heures et elle est entièrement métabolisée et inactivée au niveau du foie: dérivé hydroxylé sur noyau cyclohexyle en position 4-trans ou 3-cis, puis glycuconjugué.

Elle se repartie principalement dans les liquides extracellulaires et interstitiels, avec des concentrations plasmatiques thérapeutiques: 50 nanogrammes par millilitre. Ses concentrations tissulaires sont faibles.

Plusieurs études ont montré que ce produit ne traverse pas la barrière placentaire; même à des doses 100 fois plus supérieures aux doses thérapeutiques dans un modèle de cotylédon unique (100). Ceci a été confirmé, dans un essai clinique comparant le Glibenclamide à l'insuline chez plus de 400 patientes présentant un diabète gestationnel, par le dosage nul du Glibenclamide dans le sang de cordon des nouveau-nés de mères traitées.

Son élimination se fait par voie :

* rénale : de 25 à 50% de la dose administrée per os, sous forme de métabolites.

* biliaire et fécale : de 50 à 75% de la dose administrée, principalement sous forme de métabolites

Ce traitement semble être aussi efficace que l'insuline dans la prise en charge du diabète gestationnel.

Ø Effets secondaires :

-L'hypoglycémie est l'effet indésirable important le plus souvent associé aux Sulfonylurées.

-Les nausées, la réplétion gastrique, le pyrosis, les vomissements, la diarrhée et les douleurs abdominales. Ces effets sont généralement liés à la dose et peuvent disparaître lorsque la dose est réduite.

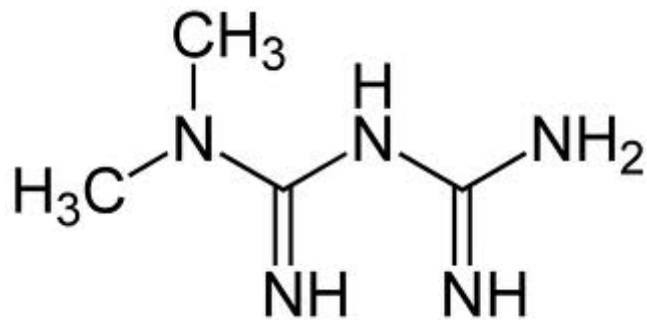
-Des réactions cutanées allergiques et pseudo-allergiques telles que prurit, érythème, urticaire, éruptions morbilliformes ou maculopapuleuses se sont produites chez un certain nombre de patientes. Celles-ci peuvent disparaître au cours du traitement, mais si elles persistent, il faut cesser l'administration du médicament.

-Des troubles visuels passagers peuvent survenir au début du traitement en raison des fluctuations de la glycémie.

-La tératogénicité : L'exposition durant le premier trimestre de la grossesse (avant 11 SA) pourrait être à l'origine de diverses malformations graves(135).

-L'hypoglycémie néonatale par stimulation excessive des cellules bêta de Langerhans du fœtus (135).

Ø La Metformine



Ø Mode d'action :

La Metformine est un insulino-sensibilisateur de la famille des biguanide, elle agit principalement comme une molécule normo-glycémiant plutôt qu'hypoglycémiant, elle inhibe la néoglucogénèse hépatique et rénale, entraînant une hyperlactatémie modeste. Elle inhibe la glycolyse aérobie, entraînant une stimulation de la glycolyse anaérobie. Comme elle réduit la résorption intestinale du glucose, du galactose, et des acides aminés.

Elle potentialise l'action de l'insuline et augmenterait, en présence d'insuline, l'utilisation périphérique du glucose par action au niveau de la membrane cellulaire. Il est possible que les effets biologiques varient en fonction de la dose administrée :

- à faibles doses: elle entraîne une augmentation de la captation cellulaire du glucose, glycolyse anaérobie et turnover du lactate.
- à fortes doses: elle entraîne l'inhibition de la néoglucogénèse et de la respiration cellulaire, et l'augmentation de la glycolyse et lactatémie.

Ø Pharmacocinétique:

Sa demi-vie se situe entre une heure et demi et cinq heures, sa résorption rapide se fait par voie digestive, sa concentration plasmatique est faible, tandis qu'elle a une bonne diffusion tissulaire : dans la muqueuse intestinale, les glandes

salivaires, le pancréas, le tube digestif, les reins, et la rate, avec une diffusion faible à travers la barrière méningée.

C'est une molécule qui passe dans le lait et qui traverse en partie le placenta. Dans une étude chez des patientes sous Metformine en cours de grossesse, les concentrations en Metformine dans le sang de cordon étaient divisées par 2 comparées aux concentrations sériques maternelles (101). Elle ne semble pas augmenter les malformations fœtales chez des femmes traitées pour le syndrome des ovaires polykystiques (99), et permettrait une diminution de l'insulinorésistance maternelle et de l'incidence du diabète gestationnel.

Son élimination se fait par :

- * Voie rénale : élimination rapide sous forme active : 50 à 85% de la dose administrée, en 24 heures.
- * Voie fécale : environ 20% sous forme active.

L'efficacité de la Metformine dans le traitement du diabète gestationnel a été comparée à celle de l'insuline, dans un essai clinique randomisé (n=751) (102), ne montrant pas de différence significative de survenue d'un critère composite (32% versus 32,2%) associant hypoglycémies néonatales, détresse respiratoire, nécessité de recours à une photothérapie, traumatisme néonatal, Apgar à 5 minutes inférieur à 7 ou prématurité. à la fin de l'étude, 46,3% des femmes du groupe Metformine étaient finalement traitées par de l'insuline (102).

Ø Effets secondaires

Les effets indésirables les plus fréquents sont les troubles digestifs, à savoir, les diarrhées, les nausées, les vomissements, les épigastralgies, et le gout métallique. Ces manifestations nécessitent parfois l'arrêt du traitement mais, le plus souvent, elles disparaissent après réduction des doses.

Des réactions d'hypersensibilité peuvent être remarquées avec la Métformine à type d'éruption cutanée et l'urticaire, ainsi que des manifestations hématologiques qui restent rares.

L'acidose lactique est un effet indésirable très rare, mais grave, qui entraîne la mort dans environ 50 % des cas.

Ø L'Acarbose

L'Acarbose, inhibiteur des α -glucosidases, ralentit l'absorption digestive des glucides, limitant les excursions glycémiques. Il a l'avantage d'être à peine absorbé par l'intestin et ne passe probablement pas la barrière placentaire ou en très faible quantité. Une étude sur de très faibles échantillons a montré une efficacité relative de ce traitement, avec des effets indésirables gastro-intestinaux fréquents (99,103).

III) Matériels et méthodes

1 - Notre population d'étude

Notre série est une cohorte prospective ayant pour objectif la comparaison entre deux groupes de patientes porteuses de diabète gestationnel (avec des caractères épidémiologiques semblables), le premier groupe a été traité par insuline (traitement de référence), et l'autre groupe a été traité par un antidiabétique orale, le Glibenclamide (Daonil), objet de plusieurs publications(100,107,108,109,110,117), pour pouvoir évaluer l'efficacité et les avantages que peut apporter un traitement par ADO par rapport à l'insuline dans notre pratique.

Notre étude a concerné 118 patientes suivies pour diabète gestationnel, dont 37 d'elles ont été exclues vus qu'elles n'ont pas nécessité un traitement médical. La population concernée par le recrutement correspond en grande partie à la population des femmes enceintes habitant la région de : Rabat-Salé-Zemmour-Zaër qui se caractérise par une population jeune, variée d'environ 2672383 habitants.

Le recrutement s'est fait pour la majorité des femmes au sein de notre service de gynécologie-obstétrique à l'hôpital militaire Mohamed V de Rabat, qui comporte une maternité dont l'activité est représentée par environ 1600 accouchements par an. Dans notre service on réalise un dépistage systématique du diabète gestationnel au cours du suivi des grossesses, L'autre partie nettement minoritaire du recrutement vient du dépistage réalisé auprès des femmes enceintes suivies dans les centres de santé public ou par des médecins du secteur privé.

Les femmes incluses dans notre étude, sont des femmes pour lesquelles un diabète gestationnel a été diagnostiqué entre le premier janvier 2008 et fin décembre 2010, qui ont nécessité un recours à un traitement médical et qui ont accouché dans notre maternité. Les patientes ne satisfaisant pas ces critères sont exclues de notre étude (patientes qui avaient un diabète gestationnel équilibré sous régime seul ou patientes porteuses d'un diabète préexistant à la grossesse).

2- Notre dépistage du diabète gestationnel

Dans le service de gynécologie-obstétrique à l'HMIMV, on préconise la réalisation d'un dépistage systématique du diabète gestationnel pour toutes les parturientes qui viennent pour le suivi de leur grossesse dans notre formation, en suivant les recommandations internationales et les résultats d'une étude réalisée dans notre contexte, on réalise une hyperglycémie provoqué par voie orale (HGPO) à 75g de glucose pour toutes les patientes à partir de 24SA. Cependant, en présence de facteurs de risques, ce test est réalisé dès le 1^{er} trimestre.

Nous avons retenu comme facteurs de risque de diabète gestationnel:

- Un âge \geq à 35 ans.
- un antécédent familial de diabète.
- un antécédent personnel de DG, d' HTAG, de macrosomie, de mort fœtale in utéro, de fausses couches spontanées.

- l'obésité ou prise de poids excessive au cours de la grossesse actuelle.

Le diagnostic de diabète gestationnel repose sur les limites de l'ADA (96) :

glycémie à jeun	glycémie à 1 heure	glycémie à 2 heures
>0,95g/l	>1,80g/l	>1,55g/l

Si 2 résultats sont élevés le diagnostic est posé.

Si un seul résultat est élevé, la patiente est mise sous régime alimentaire avec un cycle glycémique de contrôle dans 15 jours. Si les résultats du cycle glycémique sont perturbés, on retient le diagnostic du DG, si par contre le cycle est correcte on continue les mesures hygiéno-diététiques avec des cycles de contrôle bimensuels.

3- Prise en charge

La prise en charge débute dès que le diagnostic du diabète gestationnel est posé, pour toutes les femmes une fiche d'exploitation pré établie a été remplie, comportant toutes les informations d'une observation clinique (données épidémiologique, facteurs de risques, l'examen cliniques et les examens paracliniques ainsi que les résultats du suivi) (annexe)

Toutes nos patientes ont été mises initialement sous régime hygiéno-diététiques assuré par une nutritionniste, et seulement celles qui ont gardé des valeurs glycémiques perturbées, qui ont été au nombre de 81 patientes, ont été hospitalisé au sein de notre service et ont bénéficié d'un traitement médical soit par de l'insuline(rapide et semi lente), c'était le cas de 40 femmes, ou par les antidiabétiques oraux (le Glibenclamide [Daonil]) pour les 41 femmes restantes, associée toujours à une éducation hygiéno-diététique, le choix des femmes à traiter par insuline ou par Daonil se faisait par un tirage au sort à l'aveugle.

L'hospitalisation avait pour but aussi la mise au point de leur diabète et de guetter un éventuel retentissement sur le plan maternel et/ou foetal :

-le bilan de retentissement maternel comportait:

Bilan biologique : ionogramme complet avec fonction rénal, une numération formule sanguine (NFS), une protéinurie de 24h, un dosage de l'hémoglobine glyquée, Electrocardiographie (ECG) et un examen fond d'œil.

-une échographie obstétricale est réalisée pour toutes nos patientes pour évaluer le bien être fœtal et elle permet de :

- Diagnostiquer certaines anomalies morphologiques fœtales.
- Évaluer l'état de la croissance fœtale en se basant sur les principales mesures qui permettent cette étude (BIP, PC, DAT, PA et LF) ;
- Étudier la mobilité fœtale.
- Évaluer la quantité du liquide amniotique ;
- Étudier les index du Doppler fœtal (index de résistance de l'artère ombilicale et si besoin l'index de l'artère cérébrale moyenne)

4- Intervention thérapeutique

Les modalités thérapeutiques comportaient une insulinothérapie ou un traitement par le Glibenclamide (Daonil) mais toujours associées à des règles hygiéno-diététiques dont l'apprentissage était assuré par une diététicienne et qui visaient à diminuer et à fractionner les apports de glucide à chaque repas avec pour objectif métabolique : des glycémies à jeun inférieures à 0,96g/l et des glycémies post-prandiales (2 heures après le repas) inférieures à 1,20g/l. Achois (HAPO).

L'insuline était instaurée à raison de 3 injections par jour, on utilisait l'insuline rapide (matin et midi) et l'insuline semilente (le soir) et on commençait par de faibles doses (8-8-8) avec augmentation progressive par 2 UI en fonction des cycles glycémiques qui ont été réalisés toutes les 48h, on pouvait aller jusqu'à 4 injections d'insuline par jour si l'équilibre glycémique n'est pas atteint.

Pour les patientes traitées par le Glibenclamide (Daonil) on commençait par ½ comprimé trois fois par jours, soit 2,5mg par prise et en fonctions des résultats des cycles glycémiques on ajustait le traitement.

La surveillance était clinique surtout à la recherche des signes d'hypoglycémie, et pour évaluer le bien être foetal (BCF, MAF et RCF), et biologiques avec des cycles glycémiques toutes les 48h.

Après leurs sortie du service, les patientes étaient suivies en consultation prénatale jusqu'à leur accouchement, à un rythme bimensuel, en fonction de leurs résultats des cycles glycémiques et des résultats des échographies obstétricales (présence de macrosomie, hydramnios, RCIU, MFIU...), et présence ou non de complications maternelles et /ou fœtales.

5- Modalité d'accouchement et prise en charge néonatale

Dans notre service, les patientes suivies pour diabète gestationnel sont toutes convoquées à 38SA pour programmation de leur accouchement, toujours accompagnées du dernier cycle glycémique.

L'accouchement par voie basse est toujours accepté chez toutes les femmes sauf celles qui ont une contre indication, ou lors d'une anomalie au cours du travail.

Généralement, on procède à un déclenchement du travail, si la maturité foetale est acquise, on utilise soit une prostaglandine de synthèse le Misoprostol (Cytotec) par voie vaginal, 50 µg de Misoprostol, soit un quart de comprimé de Cytotec* de 200 µg, est mis en place dans le cul-de-sac vaginal postérieur. La même dose est ensuite répétée toutes les 6 heures jusqu'à obtention de contractions utérines (134). Ou par l'Ocytocine (Synthocinon) en perfusion en fonction du score du Bishop.

Au moment du travail, on arrête l'insuline et Daonil et on maintient une perfusion de sérum glucosé 5% en continu pour minimiser le risque d'hypoglycémie.

Après l'accouchement on arrête le traitement (que ça soit par insuline ou par du Daonil), la surveillance se fait uniquement par mesure de la glycémie capillaire et on contrôle par un cycle glycémique après 48h, pour voir est ce que la femme à récupérer son homéostasie glucidique.

A leur naissance, les bébés des femmes diabétiques sont réceptionnés par le pédiatre qui leur fait un examen complet à la recherche d'une malformation dans l'éventualité d'un diabète pré-gestationnel méconnu, ainsi qu'une mesure de la glycémie capillaire à H1 de vie, pour guetter une éventuelle hypoglycémie puis les bébés sont remis à leurs mamans avec des tétés précoces et rapprochées ou transférés en néonatalogies en fonction de leur état.

6- Analyses statistiques

L'étude a été réalisée pour les variables qualitatives à l'aide du test khi 2 et dont les résultats sont exprimées en pourcentage et en effectif, pour les paramètres quantitatifs, on a utilisé le test de Student avec des résultats qui sont exprimés en moyenne plus au moins écart-type, pour ce qui est de la durée d'hospitalisation qui est un paramètre à distribution asymétrique, on a utilisé le test de Mann-Whitney et elle a été exprimée en quantile. Tous les tests étaient bilatéraux et considérés comme significatifs pour des valeurs de $p < 0,05$.

IV) Résultats

1. 1ère étape : Etude descriptive de la population de l'étude

Comme ça a été suscité, notre étude est basé sur la comparaison de deux groupes de patientes, le premier a été traité par de l'insuline et le deuxième groupe a été traité par le Glibenclamide (Daonil), le but de cette comparaison et d'évaluer l'efficacité du traitement du diabète gestationnel par le Glibenclamide versus insuline, l'analyse s'est basée sur la comparaison des différents paramètres à savoir

l'âge des patientes, la parité, les facteurs de risques de développer un diabète gestationnel(ATCD de diabète familiale, ATCD de diabète gestationnel, ATCD de macrosomie, ATCD de MFIU, ATCD d hydramnios, ATCD de souffrance néonatale, ATCD d' accouchement dystocique, l'obésité), âge gestationnel de dépistage du diabète gestationnel, ainsi que les variables permettant de juger l'efficacité de chaque traitement, à savoir, le retentissement sur le plan maternel(HTA gravidique ou prééclampsie) et fœtal(macrosomie, hydramnios, malformations fœtal, la mort fœtal in utero),la fréquence et la durée d'hospitalisation, l'observance thérapeutique, le mode d'accouchement, le poids de naissance des nouveau né, la glycémie à la naissance à la recherche d' éventuelle hypoglycémie néonatale, la présence de traumatismes obstétricaux, l'hospitalisation en néonatalogie et enfin les suites de couches est ce qu' il étaient normales ou pathologiques.

On a trouvé que nos deux groupes avaient les mêmes caractéristiques épidémiologiques qui vont nous permettre de faire une étude comparative entre eux, comme le montrera le tableau suivant :

Tableau 3 : caractéristiques épidémiologiques de nos deux groupes d'étude :

	Groupe 1 (insuline)	Groupe 2 (Glibenclamide)	Signification exacte(p)(0,05)	Commentaire
la moyenne d'âge des patientes.	34,05 +/- 5,75 ans	33,46 +/- 4,97 ans	p=0,841	pas de différences significatives
le taux moyen des primipares	34,4%	31,3%	p=0,73	pas de différences significatives
l'âge gestationnel moyen du diagnostic du diabète gestationnel	27,9 avec Ecart-type de 6,94	29,41 avec Ecart-type de 5,36	p=0,243	pas de différences significatives

A noter aussi que nos deux groupes d'étude avait les mêmes chances de développer un diabète gestationnel vu qu'ils avaient pratiquement la même prévalence des facteurs de risque. Le tableau ci-dessous regroupe les différents facteurs de risques étudiés et leurs pourcentages dans chaque groupe :

Tableau 4 : la prévalence des facteurs de risque dans les deux groupes d'étude

Facteurs de risques	Groupe 1 (insuline)	Groupe 2 (Daonil ²)	Signification exacte(p) [p<0,05]	commentaire
ATCD de diabète familial	20(45,5%)	24(54,5%)	P=0,292	Pas de différence significative
ATCD de diabète gestationnel	2(50%)	2(50%)	P=0,69	Pas de différence significative
ATCD de macrosomie	10(50%)	10(50%)	P=0,6	Pas de différence significative
un ATCD de MFIU	3(60%)	2(40%)	P=0,5	Pas de différence significative
ATCD de souffrance	1(33,3%)	2(66,7%)	P=0,511	Pas de différence significative
ATCD d'accouchement dystociques	2(50%)	2(50%)	P=0,68	Pas de différence significative
Obésité BMI > 30	27(59,9%)	25(48,1%)	P=0,35	Pas de différence significative

2. 2ème étape: étude analytique comparative : évaluation de l'efficacité du traitement par Daonil versus insuline

Après avoir montré que notre échantillon est représentatif, on est passé à la comparaison des différents paramètres qui vont nous permettre de juger de l'efficacité de la nouvelle molécule qu'on a utilisé dans notre étude, à noter que l'équilibre glycémique a été obtenu chez toutes les patientes des deux groupes.

2.1. La fréquence et la durée d'hospitalisation

La plus part de nos patientes ont été hospitalisées, au moins, 2 fois dans notre formation, la première fois pour la mise au point de leur diabète et instaurer un traitement et la deuxième fois pour l'accouchement, mais parfois des patientes nécessitaient plus qu'une hospitalisation pour équilibrer leur diabète, c'était le cas de 3 femmes dans le premier groupe traité par insuline (7,3%) qui ont été hospitalisées 2 à 3 fois en moyenne pour obtenir un équilibre glycémique contre 1 femme du deuxième groupe sous Daonil (0,2%) qui a nécessité 2 hospitalisations pour mettre au point son diabète.

Pour ce qui est de la durée d'hospitalisation, on a trouvé une médiane de 08jours avec une durée d'hospitalisation qui allait de 4 à 27jours pour les patientes sous insuline, tandis que pour les patientes sous Daonil, on a trouvé une médiane de 06 jours avec une durée d'hospitalisation qui varie entre 04 et 13jours ($p=0,001$), ce qui signifie que la durée d'hospitalisation des femmes sous insuline était plus longue en moyenne que celle des patientes sous Daonil ce qui peut avoir un retentissement sur le plan psychique et socio-économique des patientes.

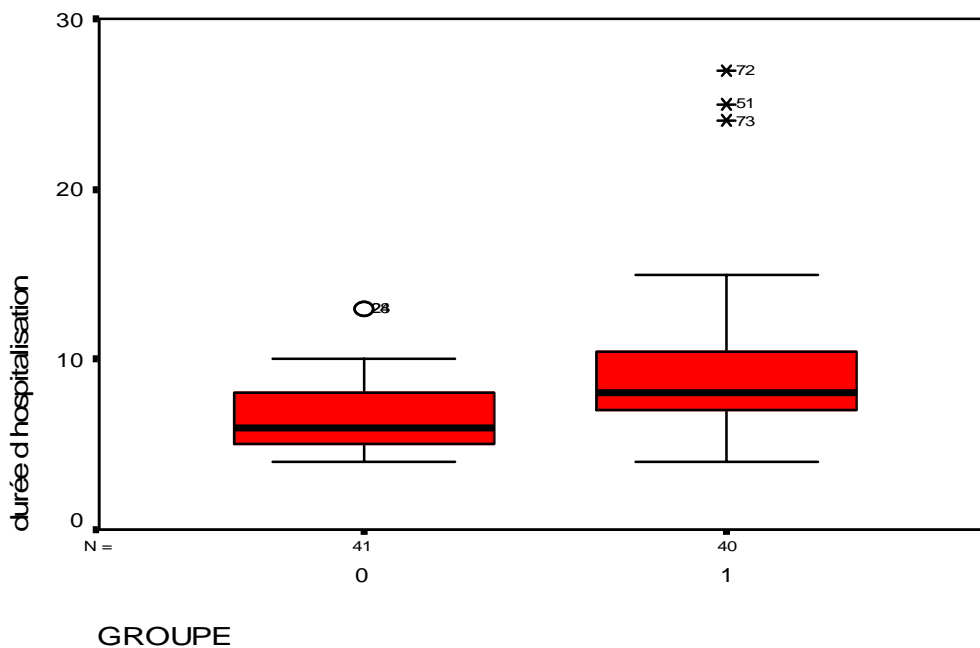


Figure 1 : durée d'hospitalisation des deux groupes d'études.

Groupe 0= patientes mises sous Daonil

Groupe 1= patientes mises sous insuline

2.2. Observance du traitement

90% des patientes traitées par insuline étaient observantes contre 92,7% dans le deuxième groupe ($p=0,338$), la différence entre les 2 groupes n'est pas significative mais la plupart de nos patientes préféraient de loin d'avaler un comprimé que de se faire piquer 3 à 4 fois par jour.

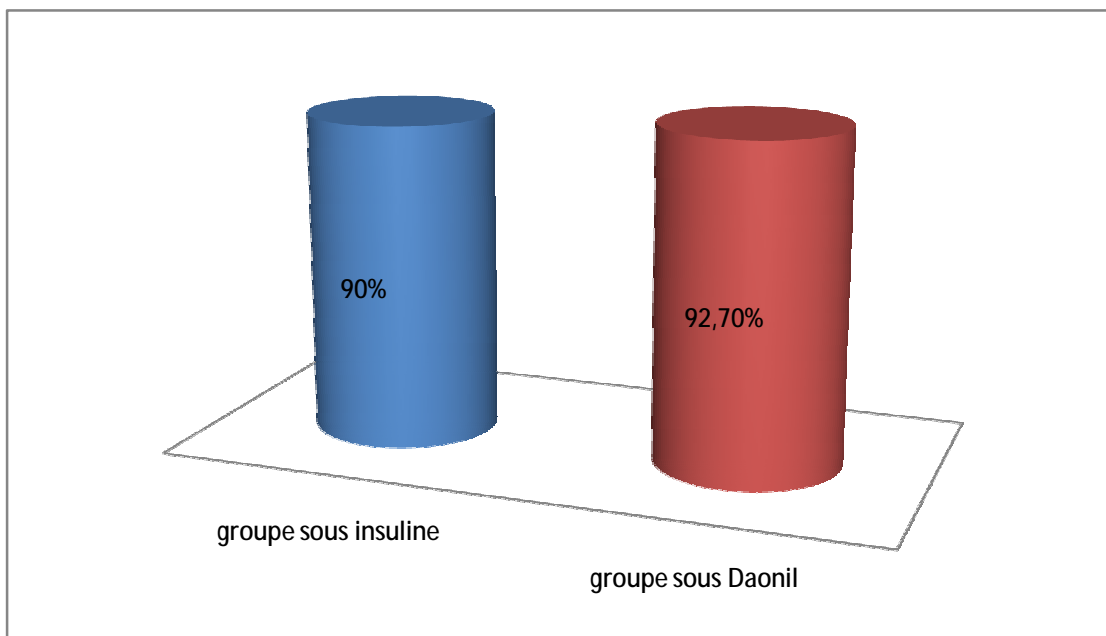


Figure 2 : observance thérapeutique

2.3. Sur le plan maternel

7,5% des patientes traitées par insulines ont présenté une HTAG dont 1 patiente a présenté une pré-éclampsie sévère avec comme complication une MFIU alors que dans le deuxième groupe on a 4,8% des patientes qui ont présenté la même complication sans retentissement fœtal ou maternel ($p=0,5$). Le reste du bilan de retentissement était normale dans les deux groupes.

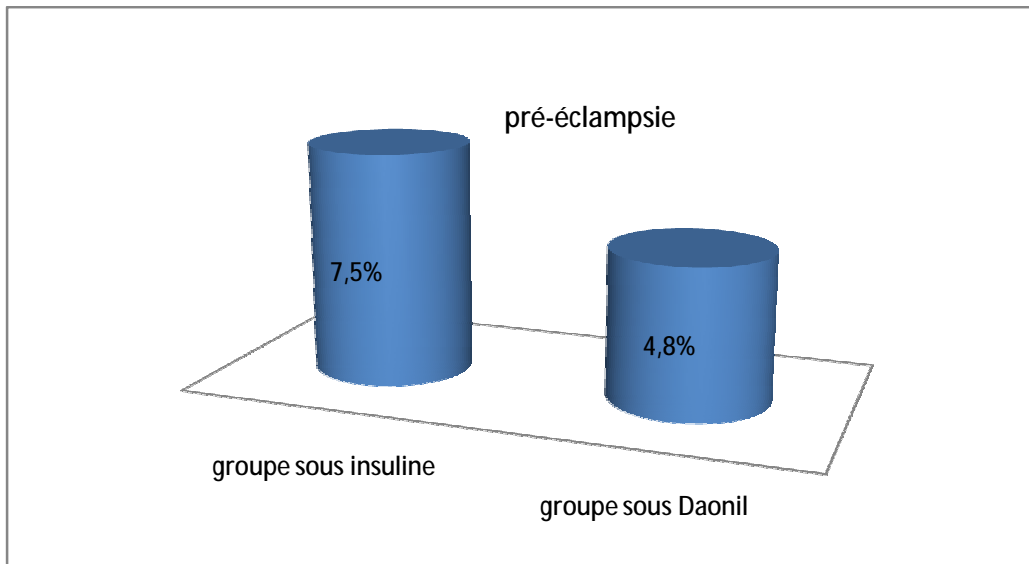


Figure 3 : La prévalence de la pré-éclampsie dans nos deux groupes d'étude.

2.4. Le suivi obstétrical

Une note de macrosomie a été trouvée chez 25% des patientes traitées par insuline sans différence significative avec le groupe sous Daonil qui était de l'ordre de 24% ($p=0,6$), de même pour l'hydramnios qui a été diagnostiqué chez 12% des patientes sous insuline versus 7% chez le deuxième groupe ($p=0,342$).

Un seul cas de malformation fœtal : anencéphalie, a été mise en évidence chez une patiente sous insuline, et dont la grossesse a été interrompue.

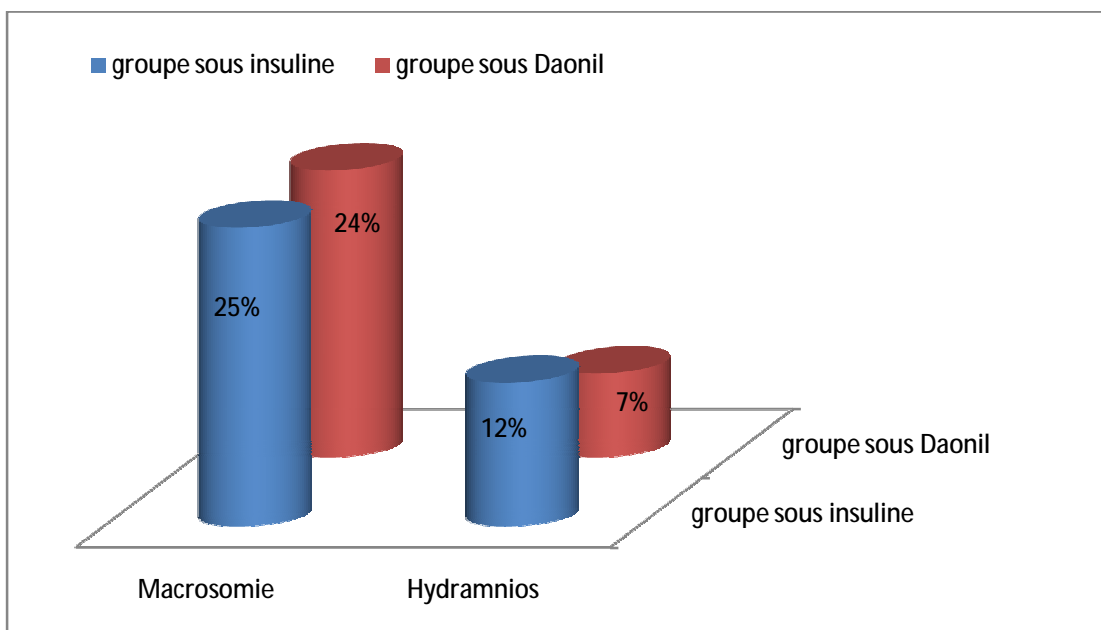


Figure 4 : le taux de macrosomie et d'hydramnios dans les deux groupes d'étude.

2.5. Le terme et les modalités d'accouchement

Toutes nos patientes ont été convoquées à 38 SA pour accouchement, sauf celles qui avaient une indication d'extraction avant le terme, en rapport ou non avec leur diabète gestationnel (exp : RCIU, MFIU, pré-éclampsie sévère, chorioamniotite ...).

La voie basse était toujours acceptée en absence de contre indication formelle ou de complication au cours du travail.

Le tableau suivant compare les différents paramètres qu'on a étudié :

Tableau 5 : terme et modalités d accouchement :

	Groupe 1 (insuline)	Groupe2 (Daonil)	signification exacte(p)	Commentaire
le terme d'accouchement 38SA)	95%	100%	p=0,241	Pas de différence significative
le déclenchement du travail	41%	36%	p=0,240	Pas de différence significative
l'accouchement par voie basse eutocique	57%	61%	p=0,116	Pas de différence significative
l'accouchement par voie basse dystocique avec recours a l'instrumentation	6%	7,3%	p=0,152	Pas de différence significative
l'accouchement par voie haute	37%	31,7%	p=0,125	Pas de différence significative

On conclusion : pas de différence significative entre les deux groupes et le traitement dans les 2 cas n'avait pas d'influence sur la survenue ou non des complications obstétricales.

2.6. Etat néonatal

Pour évaluer le retentissement sur le plan foetal, on a étudié plusieurs paramètres comme le montre le tableau suivant :

Tableau 6 : la prévalence des complications néonatales dans les deux groupes d'étude :

	Groupe 1 (insuline)	Groupe2 (Daonil)	signification exacte(p)	Commentaire
le taux de macrosomie.	20%	24%	0,333	Pas de différence significative
la prévalence des traumatismes obstétricaux.	5%	6,5%	0,187	Pas de différence significative
la prévalence de l'hypoglycémie néonatale	7,5%	9%	0,08	Pas de différence significative
la prévalence de la souffrance néonatale	5%	5%	0,512	Pas de différence significative
le taux des hospitalisations en néonatalogie	5%	5%	0,512	Pas de différence significative

On a déploré une seule mort fœtal in utero dans le groupe des patientes sous insuline suite à une pré-éclampsie sévère avec retard de croissance intra utérin sévère.

On terme de cette comparaison on trouve que le traitement par insuline n'apporte pas de plus en matière de la survenue des complications néonatales par rapport a Daonil.

2.7. Suites des couches

Les suites de couches étaient normales pour les patientes des deux groupes en dehors de quelques cas d'infection de la voie d'abord des césariennes. L'insuline et Daonil ont été arrêtés pour nos deux groupes de patientes en post partum immédiat avec une surveillance de la glycémie capillaire toutes les 4heures et un cycle glycémique dans 48h qui était normal dans les cas quand il a été réalisé.

V)Discussion

Le diabète gestationnel est une intolérance au glucose de gravité variable survenant ou diagnostiqué pour la première fois au cours de la grossesse, quelque soit le traitement utilisé et l'évolution en post partum. C'est un problème de santé publique, d'une part par sa fréquence, qui est en augmentation continue, (7,3% dans notre contexte) et d'autre part par les complications materno-fœtales qu'il peut engendrer. Pour cela, la majorité des sociétés savantes insistent sur l'intérêt d'un dépistage précoce et d'une prise en charge adéquate pour diminuer l'incidence de ses complications.

Notre étude a été réalisée sur un petit nombre de patientes mais qui se caractérise par sa représentabilité de la population marocaine, la plupart d'entres elles sont des femmes au foyer 67.7%, la majorité a un niveau d'enseignement bas

(59,3% ont le niveau primaire), et c'est une population peu coopérante pour le suivi de la grossesse et du diabète.

C'est une population où le diabète gestationnel est en augmentation continue vu qu'elle est exposée à plus qu'un facteur de risque :

- 80,2% des femmes sont multipares et comme ça était déjà cité la grossesse est un état diabétogène prédisposant au DG.
- 54,3% de nos patientes ont un ATCD de diabète familial.
- 64,2% ont un ATCD d'obésité qui est un facteur de risque majeur pour développer un DG et le diabète type 2,
- 28,6% ont un ATCD de Macrosomie.

De ce fait c'est une population particulièrement à risque. D'où l'intérêt d'un dépistage universel pour permettre de diagnostiquer précocement les patientes, et l'étendre même à celles qui ne présentent pas de facteurs de risques, pour pouvoir instaurer un traitement précoce et minimiser le risque d'apparition des complications(42).

Suite aux nombreuses publications relatant l'efficacité et l'innocuité du Glibenclamide (Daonil) (100,107,108, 109, 121,131), nous avons voulu introduire cette nouvelle molécule dans notre pratique, mais avant de l'adopter nous avons jugé utile de la comparer à notre traitement de référence représenté par l'insuline, pour apprécier son efficacité et ainsi les gains qu'elle pourrait apporter à nos patientes.

1. Recrutement des malades (dépistage)

Nous optons au service de gynécologie obstétrique à l'HMIMV de Rabat, pour un dépistage systématique de toutes les femmes qui sont suivies en consultation prénatale entre 24 et 28 SA ; et si existence de facteurs de risques, ce dépistage est réalisé au premier trimestre.

On se base également sur l' HGPO à 75 g et ceci conformément aux recommandations de l'Alfediam et le CNGOF (92,104).

Ce protocole est le fruit de deux études réalisées dans notre formation (132). La première a fait l'état des lieux préexistant où on pratiquait le dépistage en deux temps à 50 g et 100g de glucose uniquement chez les femmes présentant un facteur de risque, et qui a montré que 43% des femmes enceintes échappent au dépistage, ce qui nous a poussé à adopter la méthode la plus simple en un temps (HGPO à 75g) et un dépistage systématique du diabète gestationnel chez 8,7% des patientes au lieu de 2%.

Par cette attitude nous avons adopté les recommandations de l'IADPSG (International Association of Diabetes Pregnancy Study Group) (2)

Tableau 7: Recommandation de certaines sociétés savantes pour le dépistage du diabète gestationnel

	type de dépistage	moyens
American Diabetes Association (ADA) (96)	ciblé	HGPO à 75 g de glucose entre 24SA et 28SA
National Institute for health and Clinical Excellence (NICE) (96)	ciblé	HGPO à 75g entre 16SA et 18SA si R+, et entre 24SA et 28SA si R-
Australian Diabetes in Pregnancy Society (ADIPS) (44)	universel	HGPO à 75 g de glucose entre 24SA et 28SA

R+ : présence de facteurs de risque

R- : absence de facteurs de risques

- Consensus international de 2010 :

En mars 2010, un consensus international a été proposé par l'ADPSG (International Association of Diabetes Pregnancy Study Group) (2). Ce groupe comportant 225 médecins originaires de 40 pays différents, s'est rassemblé en juin 2008, pour créer des recommandations basées sur les résultats de l'étude HAPO. En effet, comme on l'a vu précédemment HAPO est la seule cohorte multicentrique, internationale, prospective ayant analysé le lien entre niveau glycémique et les complications materno-fœtales du diabète gestationnel(42). Compte tenu de l'ampleur de cette cohorte internationale, ses résultats sont extrapolables à l'ensemble de la population mondiale.

- Recommandations :

Ce groupe propose donc de dépister toutes les patientes lors de leur première consultation anténatale à la recherche d'un diabète pré-gestationnel méconnu par la réalisation d'une glycémie veineuse à jeun, une HbA1c ou une glycémie au hasard au cours de la journée. Une glycémie à jeun supérieure ou égale à 1,26g/l (ou 7mmol/l), une glycémie au hasard supérieure ou égale à 2g/l (ou 11,1mmol/l) et/ou une HbA1c supérieure ou égale à 6,5%, confirment un diabète patent.

Dans un second temps, entre 24 et 28 semaines de grossesse, ils conseillent de dépister le diabète gestationnel de manière universelle par une HGPO à 75g de glucose sur 2 heures. Les critères glycémiques sont ceux utilisés dans l'étude HAPO: glycémie à jeun supérieure ou égale à 0,92g/l (5,1mmo/l); glycémie à 1 heure supérieure ou égale à 1,80g/l (10mmol/l) et à 2 heures supérieure à 1,53g/l (8,5mmol/l). Par contre, une glycémie à jeun supérieure à 1,26g/l signe toujours un diabète patent et non gestationnel.

Une fois le diagnostic positif du diabète gestationnel est retenu, la question qui se pose :

Faut-il traité médicalement ou un régime hygiéno-diététique suffit pour avoir un équilibre glycémique et réduire les éventuelles complications ?

Différentes études et méta-analyses récentes ont permis de lever un peu cette controverse.

Mais son évaluation est restée longtemps difficile car les études prospectives randomisées comparant les diabètes gestationnels modérés traités versus non traités étaient considérées comme non éthique.

En 2005, l'étude randomisée, prospective et multicentrique ACHOIS (n=1030) a testé le bénéfice d'une prise en charge associant la surveillance glycémique, diététique et éventuellement l'insuline, sur la survenue de complications périnatales. Les patientes assignées au groupe intervention (n=490) bénéficiaient d'entretiens individuels avec une diététicienne, des conseils diététiques en fonction de leur poids pré-gestationnel, de leur activité physique, de leur consommation calorique et de leur prise de poids associés à une auto-mesure glycémique 4 fois par jour. Cette prise en charge a permis de réduire de 4% à 1% la survenue d'évènements périnataux (critère composite comportant: des complications périnatales sérieuses (la survenue de mort périnatale, d'une dystocie des épaules, d'une fracture ou d'une lésion du plexus brachial), le transfert en unité de néonatalogie ou une hyperbilirubinémie nécessitant une photothérapie) associée à une amélioration de la qualité de vie des patientes (43).

En 2009, dans une étude prospective multicentrique et randomisée (n=958), Landon et al (75) ont montré le bénéfice d'une prise en charge thérapeutique sur des critères secondaires pré spécifiés. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les groupes traités (n=485) et contrôlés (n=473) sur le critère de

jugement principal (critère composite associant mortalité périnatale et fausses couches, complications néonatales (hyperbilirubinémie, hypoglycémie, hyperinsulinémie et traumatisme obstétrical) : 32,4% versus 37%). Par contre, certains critères secondaires étaient significativement réduits en cas de traitement; la macrosomie évaluée par un poids de naissance supérieur au 90^{ième} percentile (7,1% versus 14,5%) ou à 4000g (5,9% versus 14,3%) mais aussi le poids moyen néonatal et la masse grasse fœtale, la survenue de dystocie des épaules (1,5% versus 4%), l'hypertension artérielle gravidique associée aux pré-éclampsies chez les mères (9,6% versus 13,6%) et le recours aux césariennes (26,9% versus 33,8%).

Langer et al, (93) dans une étude cas-témoin rétrospective (n=2775) avaient déjà trouvé une augmentation d'un facteur 2 des complications périnatales et de la macrosomie chez les femmes non traitées (diabète gestationnel diagnostiqué à 37 SA) (n=555) comparées à celles traitées (n=1110).

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

Dans notre pratique, le régime hygiéno-diététique à une place primordiale dans la prise en charge du diabète gestationnel, il a toujours précédé le traitement médical (que ça soit par insuline ou par Glibenclamide) et il a été toujours la prescription de première intention chez nos patientes qui présentaient des valeurs à la limite supérieure de l'HGPO à 75g (diabète gestationnel modéré), nous avons pu obtenir un équilibre glycémique rien qu'avec ça chez 31% de nos patientes sans qu'aucune complication maternelle ou fœtale ne soit décrite, et ce sont des femmes qui ont mené des grossesses à terme et ont accouché dans 81% par voie basse eutocique avec des poids de naissances normaux. Mais malgré ces résultats

satisfaisants du le régime hygiéno-diététique, le traitement médical a trouvé place dans 69% des cas de notre étude, d'où l'intérêt d'avoir une stratégie thérapeutique bien codifiée.

2. Traitement médical

L'objectif de la prise en charge thérapeutique du diabète gestationnel est de diminuer la survenue de complications materno-fœtales en abaissant le niveau glycémique des patientes et en organisant la prise en charge obstétricale.

2.1. L'insuline

Il existe des recommandations françaises et internationales concernant la prise en charge du diabète gestationnel : celles du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens français (CNGOF) et celles de l'American Diabetes Association (ADA). D'après les recommandations du CNGOF, le diagnostic du diabète gestationnel doit conduire à une prise en charge rapide, associant une surveillance diabétologique, un traitement comportant une prescription diététique et une éventuelle insulinothérapie avec des protocoles bien définis (92,96).

Si les objectifs glycémiques ne sont pas atteints malgré un régime correctement respecté, une insulinothérapie est instaurée sans attendre, quelque soit le terme de la grossesse.

Les besoins en insuline sont différents selon les patientes et la quantité d'insuline prescrite initialement est influencée par le déséquilibre du diabète, le poids de la patiente et le moment de la grossesse. Les doses d'insuline sont augmentées progressivement pour obtenir l'équilibre glycémique voulu, et éviter le risque d'hypoglycémie ; et le nombre d'injections par jour est décidé en fonction des résultats des glycémies observées au cours de la journée.

Nous n'avons pas déterminé de schéma type d'insulinothérapie et le choix de l'insuline utilisée est également adapté en fonction des patientes et de leur profil glycémique.

L'insuline que nous utilisons le plus souvent est une insuline rapide ordinaire (humaine recombinante) comme l'Actrapid qui permet de faire baisser les glycémies post prandiales lorsqu'elle est prescrite 20 minutes avant les repas. Selon les cas, 1 à 3 injections par jour avant les repas sont nécessaires.

Enfin, nous ajoutons parfois un mélange d'insuline rapide et semi-lente le matin ou le soir notamment lorsque les glycémies à jeun au réveil sont trop élevées ; l'insuline rapide agira sur les glycémies post prandiales et la semi-lente sur les glycémies à jeun. Le mélange d'insuline utilisé est celui de l'insuline mixtard 30.

2.2. antidiabétiques oraux

Actuellement, le traitement par les antidiabétiques oraux s'avère intéressant du fait de leur caractère peu coûteux et peu contraignant par rapport à l'insuline. Le premier ADO qui a été utilisé est la Metformine qui a été prescrite dans le cadre du traitement des ovaires polykystiques, et qui avait démontré son efficacité dans la réduction des fausses couches spontanées dans cette indication (105), mais cette molécule passe la barrière placentaire (106).

Pour ce qui est de la Glibenclamide Plusieurs études ont montré que ce produit ne traverse pas la barrière placentaire; même à des doses 100 fois supérieures aux doses thérapeutiques dans un modèle de cotylédon unique (100). Ceci a été confirmé, dans un essai clinique comparant le Glibenclamide à l'insuline chez plus de 400 patientes présentant un diabète gestationnel, par le dosage nul de Glibenclamide dans le sang de cordon des nouveau-nés de mères traitées, ainsi que l'absence de passage dans le lait maternel (107). Ce qui prouve l'innocuité de ce produit.

En 2009, Carles G. et al. (108). ont réalisé une étude ayant pour objectif d'évaluer la faisabilité d'usage des ADO pendant la grossesse, pour cela ils ont démarré le traitement par le Glibenclamide chez 37 patientes porteuses d'un diabète gestationnel insuffisamment équilibré par régime seul, les résultats étaient satisfaisant sans différences significatives avec des patientes déjà traitées par insuline.

3. Comparaison entre le traitement par Daonil et insuline

Notre série fait suite à de nombreuses études qui ont comparé insuline et antidiabétiques oraux: (109,110,111,112,113,114,115,116,117).

Nous avons deux groupes complètement appariés (voir résultats) et à l'instar des autres études, nous avons comparé l'efficacité, tolérance, acceptabilité du traitement et les différents paramètres de morbidité materno- foetale, entre nos deux groupes: le premier groupe (40 patientes) traité par insuline et le deuxième groupe (41 femmes) traité par Glibenclamide ces différents paramètres ont été comparé à la littérature.

3.1. L'équilibre glycémique

L'équilibre glycémique a été obtenu chez toutes nos patientes, et en aucun cas on n'avait recours à l'insuline chez le groupe traité par Glibenclamide, dans la littérature, Carles G et al, ont obtenu l'équilibre glycémique chez 62,2% des femmes de leur série avec recours à l'insuline chez deux patientes qui n'étaient pas équilibrées sous Glibenclamide , Langer et al. (109,111) ont trouvé dans leur étude que 80% ont atteint un équilibre glycémique sous Glyburide, et Chmait et al. (117) sur une étude réalisée sur 69 patientes a trouvé un taux d'échec de 18,8% sous la même molécule. Kremer et al(110) en 2004 ont trouvé un taux de réussite de 81%, et Gonway et al. (119) durant la même année ont trouvé que 84% de leur 75 patientes ont obtenu un équilibre glycémique sous Glyburide.

Tableau 8 : Les études rapportant le succès du traitement des antidiabétiques oraux durant la grossesse :

Etudes	Type d'étude	Type de diabète	Glyburide	insuline	Contrôle glycémique
Langer 2000	rétrospective	Diabète gestationnel	201	203	82% et 83%
Lim, 1997 (115)	Observation prospective	Diabète gestationnel	33	21	Non significative
Conway, 2004 (119)	Observation prospective	Diabète gestationnel	75		84%
Kremer, 2004 (110)	Observation prospective	Diabète gestationnel	73		81%
Chmait, 2004 (117)	Observation prospective	Diabète gestationnel	69		82%
Gilson, 2002 (120)	Observation prospective	Diabète gestationnel	22	22	82%
Velazques, 2003 (118)	Observation rétrospective	Diabète gestationnel	31	7	Glyburide 82%
Yogev, 2004 (116)	prospective	Diabète gestationnel	25	30	Moyenne de la glycémie sanguine similaire
Jacobson, 2005 (113)	rétrospective	Diabète gestationnel	236	316	Moyenne de glycémie sanguine similaire dans les 2groupes

3.2. Complications maternelles

Dans une revue de la littérature (133), on a trouvé deux études qui comparaient l'effet du traitement ; par Glibenclamide versus insuline, sur l'incidence de la pré-éclampsie et le taux des césariennes. Dans ces deux dernières, Il y avait aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes.

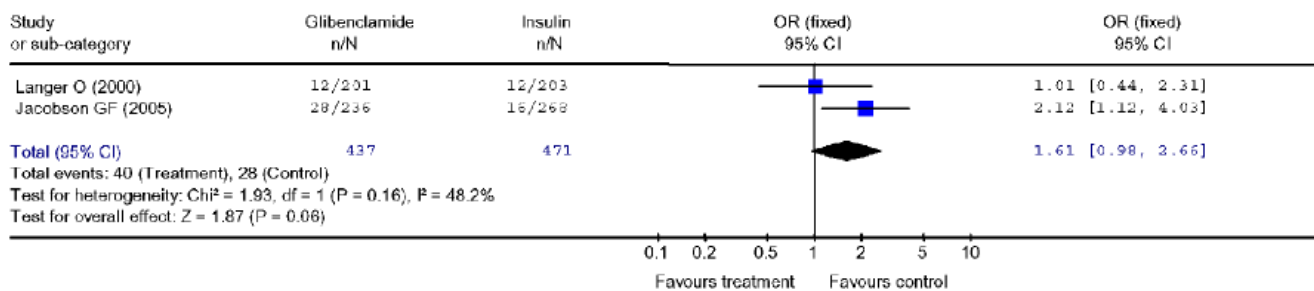
- l'hypertension artérielle gravidique et pré-éclampsie:

Dans le groupe traité par insuline, 7,5% de nos patientes ont présenté une HTAG avec une patiente qui a présenté une pré-éclampsie sévère compliquée d'une MFIU alors que dans le second groupe, seul 4,8% des patientes l'ont présenté sans retentissement sur le plan maternel ou foetal(p=0,5).

Langer et al. (109 ; 111) Dans une étude comparative entre insuline et Glyburide, ont trouvé un taux de pré-éclampsie de 6% dans les 2 groupes, tandis que Jacobson et al (113). Dans une étude ayant le même objectif, réalisée en 2005 a trouvé un pourcentage de 12% de pré-éclampsie dans le groupe insuline versus 6% dans l'autre groupe traité par Glyburide (p=0,18).

Ce qui montre que les deux médicaments agissent au même niveau pour réduire le taux des HTA et des pré-éclampsies chez des femmes ayant un facteur de risque majeur qui est le diabète gestationnel.

Preeclampsia incidence



- La césarienne :

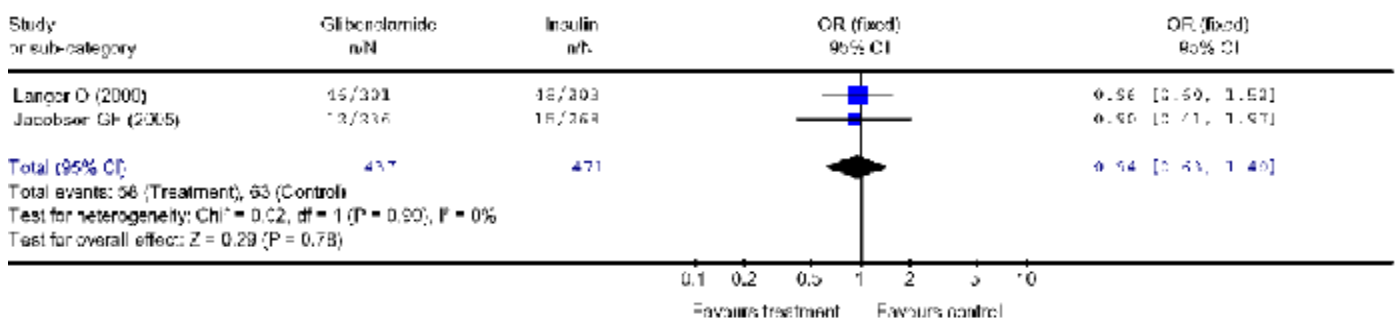
37% des patientes traitées par insuline ont nécessité une extraction par voie haute versus 31,7% dans le groupe traité par Daonil, avec (p=0,125).

Langer et al. (109,111) ont un taux de césariennes similaires entre les 2 groupes d'étude (23% chez le groupe insuline versus 24% chez le groupe glyburide) alors que Jacobson et al (113). ont trouvé un taux de voie haute 35% chez le groupe traité par insuline contre 39% chez le groupe traité par Glyburide.

En analysant nos résultats et on les comparant à la littérature on trouve qu'il n'y a pas de différences du taux des césariennes entre le groupe traité par Daonil et le groupe sous insuline.

Ce qui montre que Daonil est aussi efficace que l'insuline pour réduire l'incidence des complications maternelles au cours du DG.

Cesarean section rate



- Fréquence et durée d'hospitalisation :

La fréquence et la durée d'hospitalisation de nos patientes étaient plus marquées chez le groupe traité par insuline (8jours pour le groupe insuline avec une durée allant de 4 à 27J, versus 6 J avec une durée allant de 4 à 13 j pour le groupe sous Daonil ; p=0,01) ce qui avait plus un retentissement sur le plan socio-économique de nos patientes.

3.3. Coût et acceptabilité du traitement

Au Maroc, le prix d'un flacon d'insuline rapide coûte 200DH, d'insuline semi-lente 200DH aussi, et une seringue d'insuline coûte 3DH, ce qui fait, pour une patiente qui est sous 8UI *3/j, le coût journalier est 7,8 DH/j, alors qu'une boîte de Daonil 5mg [60comprimé] coûte 86DH, c'est-à-dire que pour une patiente sous ½ cp*3/j ça lui revient à 2,15DH/j.

Chose qui a été la plus mise en valeur dans une méta-analyse réalisée en Thaïlande (133), vu que la plus part des femmes de l'étude étaient des travailleuses dans les champs et n'ont ni les moyens pour acheter ni pour conserver l'insuline puisque la plupart d'entre elles n'avez pas de réfrigérateur(133).

Ajoutant à ça, l'acceptabilité du traitement par les patientes, puisqu'elles préféraient de loin le traitement par voie orale que par voie injectable, chose qui a été soulevée aussi dans l'étude de Carles G et al. (108).

3.4. Sur le plan retentissement fœtal

Dans la littérature les paramètres les plus guettés pour évaluer un éventuel retentissement fœtal témoignant d'un équilibre glycémiques insuffisant sont : la prématurité fœtale, la macrosomie, l'hypoglycémie néonatale, et éventuellement l'hospitalisation en néonatalogie.

- Prématurité :

Dans notre étude 95% des patientes du groupe sous insuline ont accouché à terme (>38SA) versus 100% dans notre groupe traité par Daonil ; En comparant avec la littérature on trouve que Carles G et al. (108) avaient 18,4% de cas de prématurité dans leur série sans différence significative avec le groupe insuline.

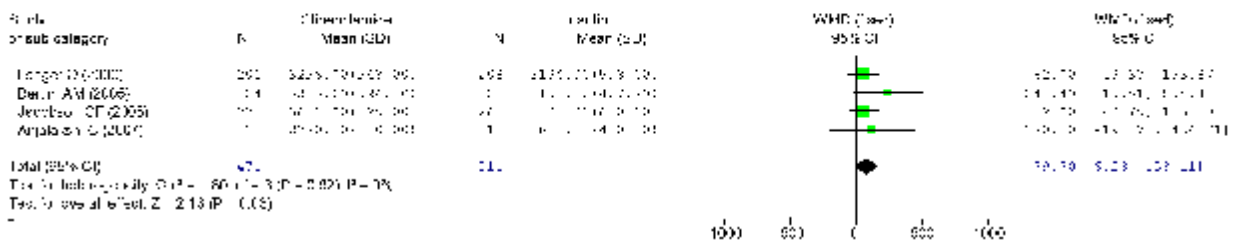
- Macrosomie :

Pour ce qui est du taux de la macrosomie, l'élément constant dans la majorité des études, il a été de l'ordre de 20% chez le groupe traité par insuline versus 24% chez le groupe Daonil avec ($p=0,333$).

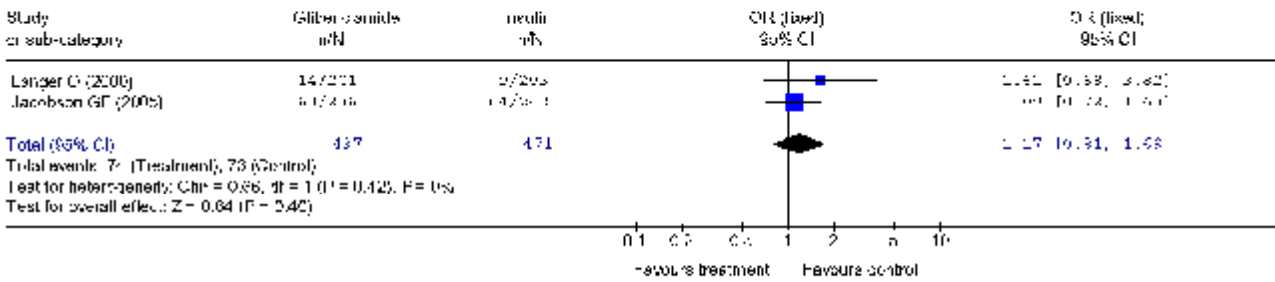
Dans une revue de la littérature, Langer et al. (109,111) ont trouvé 11% de macrosomie chez le groupe sous insuline sans différence significative avec le groupe Glyburide qui était estimé à 10%, tandis que Jacobson et al. (113) ont trouvé des taux proche de notre étude : 24% chez le groupe sous insuline versus 25% chez le groupe Glyburide. Une autre étude réalisée en 2005 par Brtilini AM et al. (114), sur 24 patientes porteuses de diabète gestationnel traitées par glyburide versus 27 patientes traitées par insuline, ont trouvé un taux de macrosomie de 25% chez le groupe sous glyburide contre seulement 3,7% chez l'autre groupe ce qui présente une différence significative.

Ainsi et comme le montre la figure ci-dessous (133), le traitement par le Glibenclamide est aussi efficace que l'insuline dans la réduction du taux de macrosomie, et du taux des bébés avec mensuration supérieure au 90^{ème} percentile de leur âge.

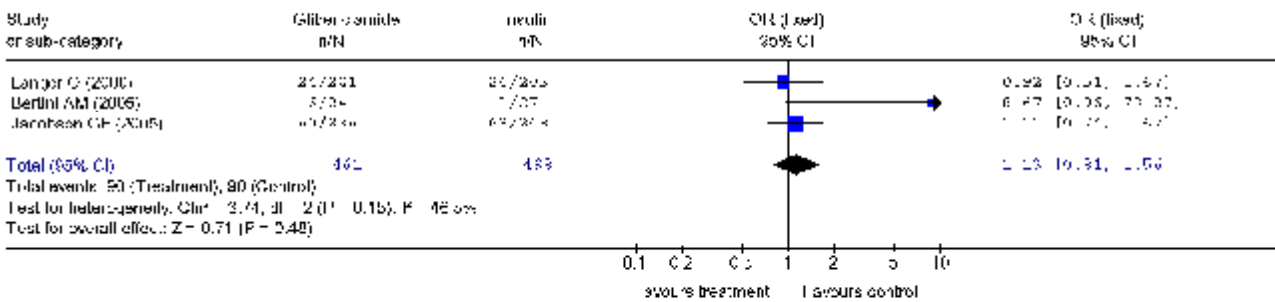
Fetal birth weight



Macrosomia



Large for gestational age

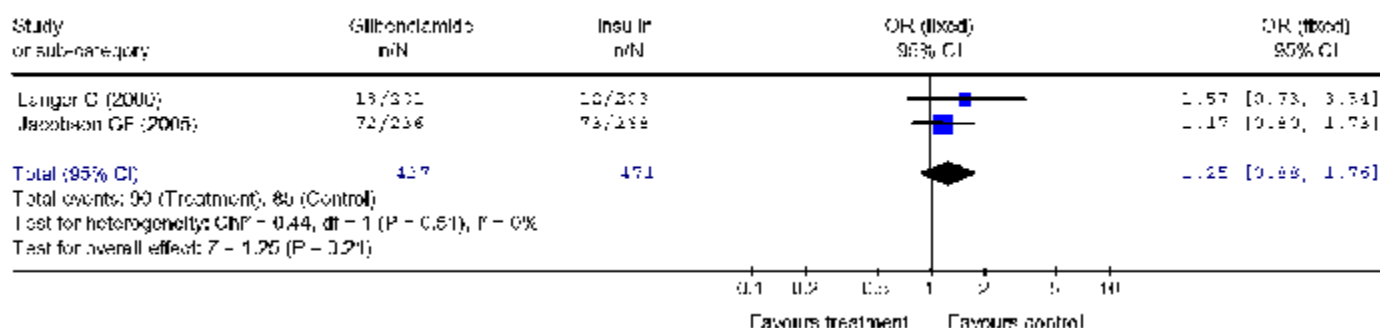


- Hypoglycémie :

Dans la série d'étude de Langer et al. (109,111) ils ont trouvé que 7% des nouveau-nés issus de mère sous Glyburide ont présenté une hypoglycémie contre 10% des cas dans l'autre groupe, alors que dans notre étude on a relevé que 9% des naissances sous Daonil ont présenté une hypoglycémie néonatale versus 7,5% dans le groupe issu de patientes sous insuline ; tandis que 5% des naissances des 2 groupes ont nécessités une prise en charge en néonatalogie, tout en sachant que Jacobson et al. (113) ont trouvé des taux plus élevés (15% chez le groupe sous Glyburide versus 24% chez le groupe sous insuline avec p=0,08). Chose qui

témoigne qu'il n'y a pas de différences significatives entre les deux molécules utilisées comme le montre d'ailleurs la figure ci-dessous.

Neonatal hypoglycemia



3.5. Les traumatismes obstétricaux

Entre les deux groupes il n'y a pas de différences significative pour la survenue de traumatismes obstétricaux (à savoir : les lésions du plexus brachial, les fractures de la clavicule...) avec un taux de 6,5% chez le groupe sous Daonil et 5% pour le groupe insuline, (p=0,187), Jacobson et al.(113) ont trouvé 1% des traumatismes à la naissance dans le groupe insuline par rapport à 3% de taux dans le groupe sous glyburide (p = 0,08).

Conclusion : la revue des études randomisées, Glyburide versus insuline, ne retrouvent pas de différences significative entre la survenue des complications maternelles et fœtales dans les deux groupes d'études. Hormis certaines études qui retrouvent une augmentation du taux d'hypoglycémie néonatale avec le Glyburide par rapport à l'insuline(113)

Le tableau ci-contre regroupe les principales études sur l'utilisation des ADO pendant la grossesse.

Tableau 9: Principales études sur l'utilisation des ADO pendant la grossesse.

Auteurs	Année	NB cas	Type d'étude	Médicament	Résultats
Coetzee et Jackson (121)	1984	171	Rétrospective	Metformine	Pas d'effet néonataux
Langer et al. (109)	2000	44	Prospective, randomisée versus insuline	Glyburide	Pas de différence/insuline Pas de passage placentaire
Kremer et Duff (110)	2004	197	Prospective, randomisée versus insuline	Glyburide	80% d'efficacité.pas de différence /insuline
Chmsat et al. (117)	2004	69	Prospective	Glyburide	81,2% d'efficacité
Jacobson et al. (113)	2005	316	Rétrospective comparative/insuline	Glyburide	Pas de différence/insuline Diminution des transferts néonataux
Langer et al. (111)	2005	404	Prospective versus insuline	Glyburide	Efficacité identique. Absence d'effets secondaires
Bertini et al. (114)	2005	43	Prospective randomisée	Glyburide Acarbose	Efficacité glyburide 79,2% Efficacité acarbose 58%
Hughes et Rowan (122)	2006	93	Prospective Randomisée/insuline Diabète type 2	Metformine	Pas de différence significative. Pas d'effets secondaires

Ramos et al. (122)	2007	44	Rétrospective versus insuline	glyburide	Pas de différence significative
Rowan et al. (123)	2008	751	Prospective Randomisée/insuline	Metformine	Efficacité seule 53,7%. Diminution de prise de poids et d'hypoglycémie néonatales issues de grossesses identiques
Lain et al. (124)	2009	99	Prospective Randomisée/insuline	glyburide	Marqueurs métaboliques et adiposité identiques chez les nouveau-nés des 2 groupes.

Dans une méta-analyse, en 2009, Nicholson et al (125). Concluent qu'il n'y a pas de différences significative dans les résultats maternels et néonataux entre les patientes traitées par insuline ou par Glyburide

Actuellement, l'utilisation des ADO pendant la grossesse est admise par plusieurs sociétés médicales américaines (109,121).

Cette étude préliminaire nous a démontré la facilité d'utilisation des ADO et la bien meilleur acceptabilité par nos patientes.

L'ensemble des études dans ce sujet rapportent plusieurs milliers de patientes traitées. La facilité d'emploi, l'innocuité et l'efficacité des ADO semblent justifier leur utilisation en cas de diabète pendant la grossesse surtout en cas de difficulté de compréhension et d'apprentissage du traitement par insuline.

4. Prise en charge obstétricale

Dans notre service, toutes les femmes suivies pour diabète gestationnel sont convoquées à 38SA pour programmation de leur accouchement et on préfère

toujours la voie basse tant qu'il n'y a pas de contre-indications. 41% des patientes ont été déclenchées dans le groupe insuline contre 36% dans le groupe Daonil, 61% d'accouchement étaient par voie basse eutocique chez le groupe sous Daonil, contre 57% dans le groupe traité par insuline, alors que le taux de césariennes étaient de 37% dans le groupe sous insuline contre 31,7% dans le groupe traité par (p=0,125).

Le déclenchement du travail était recommandé dans notre pratique puisque ça permettait de diminuer le taux complication obstétricales, ainsi que le taux de macrosomie, ainsi dans une revue de la littérature récente (126,127), basée sur 5 études dont un seul essai clinique randomisé et contrôlé (95), le déclenchement du travail était associé à une réduction de la proportion de nouveau-nés macrosomes comparé à l'absence de déclenchement (prévalence d'un poids de naissance supérieur à 4000g : 15% versus 27% et supérieur au 90ième percentile : 10% versus 23%), après ajustement sur le terme (39 SA versus 40 SA) et le poids maternel (95).

Effectivement, dans une revue de la Cochrane de 2001 (94) à partir du même essai clinique, le risque de macrosomie (poids de naissance supérieur à 4000g) était diminué en cas de déclenchement à 38 SA chez des patientes traitées par insuline pour diabète de type 2 (n=13) et gestationnel (n=187) sans augmentation associée du recours aux césariennes.

Cependant les risques du déclenchement sont un travail prolongé, notamment en cas de col défavorable.

Dans ACHOIS (43), les inductions du travail étaient augmentées dans le groupe intervention comparé au groupe contrôle (39% versus 29%) sans cependant augmenter le risque de césarienne (31% versus 32%) aussi bien en urgence que programmée. Les résultats de l'étude de Landon et al (75) sont contradictoires. Il y avait une différence statistiquement significative en termes de survenue de césariennes (26,9% dans le groupe traitement versus 33,8% dans le groupe contrôle)

et non en termes d'induction du travail (27,3% versus 26,8%). Ainsi, dans les méta-analyses évaluant l'impact du traitement du diabète gestationnel, le risque d'induction du travail est augmenté (risque relatif 1,33) tandis que le risque de césarienne n'est pas statistiquement différent entre les groupes traités et non traités (94 ,128).

- **Recommandations**

Ces recommandations sont essentiellement basées sur des études rétrospectives et avis d'experts. Au final, la pratique clinique est très variable.

Des organisations américaines telles que l'ACOG et l'ADA ont publié des recommandations sur la prise en charge obstétricale du diabète gestationnel (1,91). L'ACOG conseille une délivrance par césarienne chez les patientes ayant une estimation du poids fœtal supérieur à 4500g tandis que l'ADA (91) recommande le déclenchement systématique à 38 SA, car la poursuite de la grossesse au delà de la 39ième semaine d'aménorrhée favoriserait le risque de macrosomie fœtale sans réduire le risque de césarienne.

Par contre, d'après le CNGOF (92), si le diabète est bien équilibré et en absence de complications, il n'y a pas lieu de modifier les conduites obstétricales. La césarienne d'emblée n'est pas justifiée, car il n'y a pas de réel bénéfice néonatal avec une augmentation de la morbidité maternelle. De même, le déclenchement n'a pas d'indication sauf en cas de complications surajoutées (pré-éclampsies, retard de croissance intra-utérin, anomalies de la vitalité fœtale).

A terme, le mode d'accouchement proposé varie en fonction du degré de macrosomie suspecté :

- Si le poids fœtal est estimé supérieur ou égal à 4500g, une césarienne de principe est indiquée.

- Dans les autres cas de macrosomie un déclenchement à la 39^{ième} SA peut être envisagé, car plus le terme avance, plus il y a de macrosomes et donc de risque de traumatismes obstétricaux.

Le choix de la voie d'accouchement dépend aussi de la confrontation foeto-pelvienne. En cas de suspicion de macrosomie fœtale ou de petit bassin maternel, il y a une indication à la réalisation d'une pelvimétrie par radiographie ou tomodensitométrie. Le diagnostic prénatal des fœtus macrosomes à risque de dystocie des épaules doit essayer d'objectiver l'asymétrie de croissance fœtale prédominant sur les tissus mous. Si la voie basse est acceptée, les recommandations pour l'accouchement du macrosome peuvent être rapprochées de celles des accouchements du siège (92).

Il faut absolument, la présence sur place d'un obstétricien en cas de nécessité de manœuvre, un anesthésiste pour l'analgésie péridurale et un pédiatre.

5. Prise en charge thérapeutique au moment du travail et en post partum

Quand la femme entrent en travail, spontanément ou après déclenchement, on arrête toute thérapie, que ça soit par insuline ou par Daonil pour éviter les hypoglycémies et tout au long du travail, la patiente bénéficie d'une perfusion de sérum glucosé à 5% avec surveillance de la glycémie capillaire, et même pour les femmes qui accouchent par voie hautes on suit le même protocole ; avec en post partum immédiat une surveillance clinique ainsi qu'une surveillance de la glycémie capillaire toutes les 4h, et un cycle glycémique qui est souvent réalisé 48h en post partum pour voir si la femme a retrouvé son équilibre glycémique.

Selon le CNGOF, La persistance de glycémie élevé témoigne d'un diabète pré-gestationnel méconnu, nécessitant une prise en charge thérapeutique, d'où l'importance d'une surveillance glycémique qui doit être maintenue pendant quelques jours après l'accouchement afin de vérifier la normalisation des glycémies.

Compte tenu du risque élevé de récurrence et de développer un diabète de type 2, dans notre service on demande une HGPO à 75g 3 mois après l'accouchement, et selon les recommandations internationales, ce test peut être réalisé dès 6 semaines après l'accouchement: ACOG (129) recommande sa réalisation 6 à 12 semaines après l'accouchement, tandis que la NICE (91) recommande seulement la réalisation d'une glycémie à jeun 6 semaines en post partum.

A long terme, le CNGOF (92) recommande, un suivi régulier de la tolérance au glucose et la mise en place de mesures préventives : normalisation ou stabilisation pondérale, maintien d'une activité physique régulière et limitation des autres facteurs de risque cardiovasculaires. L'ADA, l'ACOG et la NICE proposent les mêmes conseils (91).

L'ADA propose un dosage de glycémie dans les 3 ans suivant l'accouchement, en cas de normoglycémie en post-partum ou annuellement en cas d'intolérance au glucose ou d'hyperglycémie modérée à jeun en post-partum.

En cas de nouvelle grossesse, vu le risque accru de récurrence, il est recommandé de réaliser un dépistage précoce chez ces femmes.

6. Prise en charge néonatale

A leur naissance, tous les bébés sont réceptionnés et examinés par le pédiatre, ils bénéficient d'un examen somatique complet ainsi qu'une mesure de la glycémie capillaire à H1 de vie, en cas d'hypoglycémie, le bébé reçoit un bolus de sérum glucosé 10% à raison de 10 ml avec contrôle de sa glycémie 30 min après, si persistance de l'hypoglycémie, le nouveau-né est transféré en néonatalogie pour alimentation soit par voie parentérale ou entérale avec surveillance régulière de sa glycémie et recherche d'autres troubles métaboliques qui peuvent être associés (hypocalcémie, hyperalbuminémie...) , alors que si sa glycémie est normale à H1 de

vie ou qui se normalise après le premier bolus de sérum glucosé, l'enfant est remis à sa maman avec des tétés rapprochées et fréquentes.

Pour le CNGOF (92), à sa naissance, l'enfant doit subir un examen clinique complet, en particuliers à la recherche de malformation dans l'éventualité d'un diabète pré-gestationnel méconnu. La surveillance est rapprochée dans les 24 premières heures, notamment à la recherche d'hypoglycémies (par prélèvements capillaires dès 1 heure de vie et renouvelés toutes les 2 heures). Les glycémies doivent rester supérieures à 0,40g/l. En cas d'hypoglycémies récidivantes le nouveau-né doit être transféré en néonatalogie pour apports glucidiques par voie entérale ou parentérale.

Concernant le passage des ADO dans le lait, il y a peu de recherches qui ont été réalisées, Feig DS et al. (130) sur un petit échantillon de 8 femmes, ils ont conclu qu'il n'y a pas de passage dans le lait maternel pour le Glyburide à des doses de 5 à 10 mg par jour.

Pour ce qui est de la surveillance de l'enfant à long terme, et Compte tenu du risque d'obésité et de troubles de la tolérance glucidique chez les enfants de mères ayant eu un diabète gestationnel, il est proposé par le CNGOF (92), une surveillance régulière de ces enfants avec éducation nutritionnelle.

VI) Conclusion

Le diabète gestationnel est une pathologie assez fréquente dans notre contexte malgré l'absence de données épidémiologiques exactes, et son incidence est en augmentation continue vu que notre population est prédisposée à plusieurs facteurs de risques ; d'où l'intérêt d'une stratégie de dépistage bien codifiée permettant une prise en charge adéquate. Cette prise en charge thérapeutique qui se basait au début essentiellement sur les règles hygiéno-diététique associés éventuellement à une insulinothérapie qui est en général efficace dans l'obtention des niveaux appropriés de la glycémie.

Actuellement de nouvelles alternatives thérapeutiques apparaissent, faisant appel aux antidiabétiques oraux qui ont prouvé sur plusieurs études leur efficacité, leur innocuité, et leur facilité d'utilisation. Le Glibenclamide est des agents hypoglycémiants qui ont été étudié et qui ont prouvé une efficacité identique à celle de l'insuline.

Dans notre service, l'introduction du Glibenclamide (Daonil) dans le traitement du diabète gestationnel, a permis de simplifier sa prise en charge, avec des résultats satisfaisants, sans augmenter la morbidité materno-fœtale qui est restée comparable à celle trouvé dans la littérature.

En effet, le Glibenclamide a permis de réduire la durée et la fréquence d'hospitalisation de nos patientes, il est le moins cher, le plus facile d'utilisation, et par conséquent, mieux accepté par nos patientes.

VII) Références

1. Metzger, B.E. and D.R. Coustan, Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. The Organizing Committee. *Diabetes Care*, 1998. 21 Suppl 2: p. B161-7.
2. Metzger, B.E., et al., International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*. 33(3): p. 676-82.
3. Catalano, P.M., et al., Longitudinal changes in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*, 1999. 180(4): p. 903-16.
4. Buchanan, T.A., et al., What is gestational diabetes? *Diabetes Care*, 2007. 30 Suppl 2: p. S105-11.
5. Lain, K.Y. and P.M. Catalano, Metabolic changes in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*, 2007. 50(4): p. 938-48.
6. Catalano, P.M., et al., Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in nonobese pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*, 1991. 165(6 Pt 1): p. 1667-72.
7. Dornhorst, A., et al., Abnormalities in fasting circulating proinsulin concentration in mild gestational diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1991. 34(3): p. 211-3.
8. Kautzky-Willer, A., et al., Elevated islet amyloid pancreatic polypeptide and proinsulin in lean gestational diabetes. *Diabetes*, 1997. 46(4): p. 607-14.
9. Kuhl, C., Serum proinsulin in normal and gestational diabetic pregnancy. *Diabetologia*, 1976. 12(4): p. 295-300.

10. Catalano, P.M., et al., Carbohydrate metabolism during pregnancy in control subjects and women with gestational diabetes. *Am J Physiol*, 1993. 264(1 Pt 1): p. E60-7.
11. Cousins, L., Insulin sensitivity in pregnancy. *Diabetes*, 1991. 40 Suppl 2: p. 39-43.
12. Vambergue, A., et al., [Pathophysiology of gestational diabetes]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 2002. 31(6 Suppl): p. 4S3-4S10.
13. Friedman, J.E., et al., Impaired glucose transport and insulin receptor tyrosine phosphorylation in skeletal muscle from obese women with gestational diabetes. *Diabetes*, 1999. 48(9): p. 1807-14.
14. Sbraccia, P., et al., Production of inhibitor of insulin-receptor tyrosine kinase in fibroblasts from patient with insulin resistance and NIDDM. *Diabetes*, 1991. 40(2): p. 295-9.
15. Shao, J., et al., Decreased insulin receptor tyrosine kinase activity and plasma cell membrane glycoprotein-1 overexpression in skeletal muscle from obese women with gestational diabetes mellitus (GDM): evidence for increased serine/threonine phosphorylation in pregnancy and GDM. *Diabetes*, 2000. 49(4): p. 603-10.
16. Yamashita, H., J. Shao, and J.E. Friedman, Physiologic and molecular alterations in carbohydrate metabolism during pregnancy and gestational diabetes mellitus. *Clin Obstet Gynecol*, 2000. 43(1): p. 87-98.
17. Pratipanawatr, W., et al., Skeletal muscle insulin resistance in normoglycemic subjects with a strong family history of type 2 diabetes is associated with decreased insulin-stimulated insulin receptor substrate-1 tyrosine phosphorylation. *Diabetes*, 2001. 50(11): p. 2572-8.

18. Anderson, O., K. Falholt, and C. Kuhl, Activity of enzymes of glucose and triglyceride metabolism in adipose and muscle tissue from normal pregnant women at term. *Diabet Med*, 1989. 6(2): p. 131-6.
19. Garvey, W.T., et al., Multiple defects in the adipocyte glucose transport system cause cellular insulin resistance in gestational diabetes. Heterogeneity in the number and a novel abnormality in subcellular localization of GLUT4 glucose transporters. *Diabetes*, 1993. 42(12): p. 1773-85.
20. Kalkhoff, R.K., M. Jacobson, and D. Lemper, Progesterone, pregnancy and the augmented plasma insulin response. *J Clin Endocrinol Metab*, 1970. 31(1): p. 24-8.
21. Kalkhoff, R.K., M. Jacobson, and D. Lemper, Progesterone, pregnancy and the augmented plasma insulin response. *J Clin Endocrinol Metab*, 1970. 31(1): p. 24-8.
22. Rizza, R.A., L.J. Mandarino, and J.E. Gerich, Cortisol-induced insulin resistance in man: impaired suppression of glucose production and stimulation of glucose utilization due to a postreceptor defect of insulin action. *J Clin Endocrinol Metab*, 1982. 54(1): p. 131-8.
23. Handwerger, S. and M. Freemark, The roles of placental growth hormone and placental lactogen in the regulation of human fetal growth and development. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2000. 13(4): p. 343-56.
24. Barbour, L.A., et al., Human placental growth hormone causes severe insulin resistance in transgenic mice. *Am J Obstet Gynecol*, 2002. 186(3): p. 512-7.
25. Hotamisligil, G.S. and B.M. Spiegelman, Tumor necrosis factor alpha: a key component of the obesity-diabetes link. *Diabetes*, 1994. 43(11): p. 1271-8.
26. Kirwan, J.P., et al., TNF-alpha is a predictor of insulin resistance in human pregnancy. *Diabetes*, 2002. 51(7): p. 2207-13.

27. Reece, E.A., G. Leguizamon, and A. Wiznitzer, Gestational diabetes: the need for a common ground. *Lancet*, 2009. 373(9677): p. 1789-97.
28. Di Cianni G, Volpe L, Lencinio C, Miccoli R, Cuccuru I, Ghio A. Prevalence and risk factors for gestational diabetes assessed by universal screening. *Diabetes Res Clin Pract.* 2003;62:131-7.
29. Stone C, McLachlan K, Halliday J, Wien P, Tippett C. Gestational diabetes in Victoria in 1996: incidence, risk factors and outcomes. *MJA.* 2002; 177(9): 486-491.
30. Hauguel, S., M. Gilbert, and J. Girard, Pregnancy-induced insulin resistance in liver and skeletal muscles of the conscious rabbit. *Am J Physiol*, 1987. 252(2 Pt 1): p. E165-9.
31. Osterman, M.J., J.A. Martin, and F. Menacker, Expanded health data from the new birth certificate, 2006. *Natl Vital Stat Rep*, 2009. 58(5): p. 1-24.
32. Virjee S, Robinson S, Johnston DG. Screening for diabetes in pregnancy. *J R Soc Med.* 2001;94:502-7.
33. Baliutaviciene D, Petrenko V, Zalinkevicius R. Selective or universal diagnostic testing for gestational diabetes mellitus. *Int J Gynaecol Obstet.* 2002;78:207-11.
34. Xiong X, Saunders L, Wang F, Demianczuk N. GDM prevalence, risk factors, maternal and infant outcomes. *Int J Gynaecol Obstet.* 2001;75: 221-8.
35. Di Cianni G, Volpe L, Lencinio C, Miccoli R, Cuccuru I, Ghio A. Prevalence and risk factors for gestational diabetes assessed by universal screening. *Diabetes Res Clin Pract.* 2003;62:131-7.
36. Naylor, C.D., et al., Selective screening for gestational diabetes mellitus. Toronto Trihospital Gestational Diabetes Project Investigators. *N Engl J Med*, 1997. 337(22): p. 1591-6.

37. Solomon, C.G., et al., A prospective study of pregravid determinants of gestational diabetes mellitus. *Jama*, 1997. 278(13): p. 1078-83.
38. Solomon C, Willett W, Carey V, Rich-Edwards J, Hunter D, Colditz G and al. A prospective study of pregravid determinants of gestational diabetes mellitus. *JAMA* 1997;278:1078-1083.
39. Cheung N, Wasmer G, Al Ali J. Risks factors for DG among asian women. *Diabetes Care*.2001;24(5): 955-6.
40. BO S, Menato G, Bardelli C, Lezo A, Signorile A, Repetti E. Low socioeconomic status as a risk factor for DG. *Diabete Metab*.2002;28:139-40.
41. Miyakoshi K, Tanaka M, Matsumoto T, Hattori Y, Ueno K, Teranishi T and al. Hypertensive disorders in Japanese women with gestational glucose intolerance. *Diabetes Res Clin Pract*.2004; 64: 201-5.
42. Metzger, B.E., et al., Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*, 2008. 358(19): p. 1991-2002.
43. Crowther, C.A., et al., Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med*, 2005. 352(24): p. 2477-86.
44. Rapport de synthèse sur le dépistage et le diagnostic du diabète gestationnel. 2005: Haute Autorité de Santé.
45. O'Sullivan, J.B., et al., Screening criteria for high-risk gestational diabetic patients. *Am J Obstet Gynecol*, 1973. 116(7): p. 895-900.
46. O'Sullivan, J.B. and C.M. Mahan, Criteria for the Oral Glucose Tolerance Test in Pregnancy. *Diabetes*, 1964. 13: p. 278-85.
47. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. National Diabetes Data Group. *Diabetes*, 1979. 28(12): p. 1039-57.

48. Carpenter, M.W. and D.R. Coustan, Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*, 1982. 144(7): p. 768-73.
49. Catalano, P.M., et al., Reproducibility of the oral glucose tolerance test in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*, 1993. 169(4): p. 874-81.
50. Weiss, P.A., et al., Toward universal criteria for gestational diabetes: relationships between seventy-five and one hundred gram glucose loads and between capillary and venous glucose concentrations. *Am J Obstet Gynecol*, 1998. 178(4): p. 830-5.
51. Sermer, M., et al., Impact of increasing carbohydrate intolerance on maternal-fetal outcomes in 3637 women without gestational diabetes. The Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project. *Am J Obstet Gynecol*, 1995. 173(1): p. 146-56.
52. Perucchini, D., et al., Using fasting plasma glucose concentrations to screen for gestational diabetes mellitus: prospective population based study. *Bmj*, 1999. 319(7213): p. 812-5.
53. Corcoy, R., et al., Serum fructosamine is not a useful screening test for gestational diabetes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1991. 38(3): p. 217-20.
54. Loke, D.F., et al., Glycosylated hemoglobins in pregnant women with normal and abnormal glucose tolerance. *Gynecol Obstet Invest*, 1994. 37(1): p. 25-9.
55. Griffin, M.E., et al., Universal vs. risk factor-based screening for gestational diabetes mellitus: detection rates, gestation at diagnosis and outcome. *Diabet Med*, 2000. 17(1): p. 26-32.
56. Garner PR, D'Alton ME, Dudley DK, Huard P, Hardie M. Preeclampsia in diabetic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1990 ;163 :505-8.

57. Vambergue A, Nuttens MC, Goeusse P, Biaisque S, Lepeut M, Fontaine P. Pregnancy induced hypertension in women with gestational carbohydrate intolerance: the diagest study. *Eur J Obstet Gynecol Repord Biol* 2002 ;102:31-5.
58. Goldman M, Kitzmiller JL, Abrams B, Cowan RM, Laros Jr. RK. Obstetric complications with GDM. Effects of maternal weight. *Diabetes* 1991 ;40(suppl2) :79-82.
59. Brody SC, Harris R, Lohr K. Screening for gestational diabetes : a summary of the evidence for the U.S Preventive Services Task Force. *Obstet Gynecol* 2003 ;101 :380-92.
60. Jacobson JD, Cousins L. A population-based study of maternal and perinatal outcome in patients with gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1989 ;161 :981-6.
61. Langer O, Yogev Y , Xenakis EM, Brustman L. Overweight and obese in gestational diabetes : the impact on pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2005 ;192 :1768-76.
62. Griffin M, Coffey M, Johnson H, Scanlon P, Foley M, Stronge J. Universal vs. risk factor- based screening for GD: detection rates, gestation at diagnosis and outcome. *Diabet Med*. 2000;17:26-32.
63. Ostlund I, Hanson U, Bjorklung A, Hjertberg R, Eva N, Nordlander E. Maternal and fetal outcomes if gestational impaired glucose tolerance is not treated. *Diabetes Care*. 2003;26(7):2107-11.
64. Persson B, Hanson U. Neonatal morbidities in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1998;21(suppl 2):B79-84.
65. Silverman B, Rizzo T, Cho N, Metzger B. Long term effects of the intrauterine environment. *Diabetes Care*. 1998; 21(2):B142-149.

66. Coustan DR. Management of gestational diabetes mellitus: a self fulfilling prophecy? JAMA 1996;275:1199-1200.
67. Vambergue A, Bouvattier C. Conséquences à court, moyen et long terme du DG pour mères et enfants. Diabète Metab. 1997 ;23 :24-9.
68. Albareda M, Caballero A, Badell G, Piquer S, Ortiz A, De Leiva A. Diabetes and abnormal glucose tolerance in women with previous DG. Diabetes Care. 2003;26(4):1199-1204.
69. Lassmann Vague V, Basdevant A, Cathelineau G, Fenichel P, Laborde D, Mouroux D and al. Recommandations de l'alfédiam : DG. Diabète Metab. 1996;22:468-469.
70. Kim, C., K.M. Newton, and R.H. Knopp, Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. Diabetes Care, 2002. 25(10): p.1862-8.
71. Bellamy, L., et al., Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet, 2009. 373(9677): p. 1773-9.
72. Vambergue, A., et al., Increasing incidence of abnormal glucose tolerance in women with prior abnormal glucose tolerance during pregnancy: DIAGEST 2 study. Diabet Med, 2008. 25(1): p. 58-64.
73. Mc Neill S, Dodds L, Hamilton D, Armson A, Vandenhof M. Rates and risk factors for recurrence of gestational diabetes. Diabetes Care. 2001;24(4):659-62.
74. O'Sullivan, J.B., et al., Gestational diabetes and perinatal mortality rate. Am J Obstet Gynecol, 1973. 116(7): p. 901-4.
75. Landon, M.B., et al., A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. N Engl J Med, 2009. 361(14): p. 1339-48.
76. Chu, S.Y., et al., Maternal obesity and risk of stillbirth: a metaanalysis. Am J Obstet Gynecol, 2007. 197(3): p. 223-8.

77. Combs C, Gunderson E, Kitzmiller J, Gavin L, Main .Relationship of fetal macrosomia to maternal postprandial glucose control during pregnancy: *Diabetes Care*.1992;15(10): 1251-7.
78. Naye RL.Infants of diabetics mothers : a quantitative morphologic study. *Pediatrics*.1965;35:980-8.
79. Pedersen, J., *Weight and length at birth of infants of diabetic mothers*. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 1954. 16(4): p. 330-42.
80. Adams K, Li H, Nelson R, Ogburn P, Danilenko-Dixon D.Sequelae of unrecognized DG.*Am J Obstet Gynecol*.1998;132:1-7.
81. Reece, E.A., The fetal and maternal consequences of gestational diabetes mellitus. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 23(3): p. 199-203.
82. Esakoff, T.F., et al., The association between birthweight 4000 g or greater and perinatal outcomes in patients with and without gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*, 2009. 200(6): p. 672 e1-4.
83. Langer O, Rodriguez DA, Xenakis EM, Mc Farland MB, Berkus MD, Arrendo F.Intensified versus conventional management of gestational diabetes.*Am J Obstet Gynecol*.1994;170 :1036-46.
84. Dabelea, D., et al., Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity: a study of discordant sibships. *Diabetes*, 2000. 49(12): p. 2208-11.
85. Gillman, M.W., et al., Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on obesity in the next generation. *Diabetes Care*. 33(5): p. 964-8.
86. Vohr, B.R. and C.M. Boney, Gestational diabetes: the forerunner for the development of maternal and childhood obesity and metabolic syndrome? *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2008. 21(3): p. 149-57.

87. Clausen, T.D., et al., High prevalence of type 2 diabetes and pre-diabetes in adult offspring of women with gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes: the role of intrauterine hyperglycemia. *Diabetes Care*, 2008. 31(2): p. 340-6.
88. Ornoy A, Wolf A, Ratzon N, Greenbaum C, Dulitzky M. Neurodevelopmental outcome at early school age of children born to mothers with gestational diabetes. *Arch Dis Childn Fetal Neonatal Ed*. 1999;81:10-4.
89. Curet LB, Izquierdo LA, Gilson GJ, Schneider JM, Perelman R, Converse J. Relative effects of antepartum and intrapartum maternal blood glucose levels on incidence of neonatal hypoglycemia. *J Perinatol*. 1997;17:113-5.
90. Lin C-C, River J, River P, Blix PM, Moawad AH. Good diabetic control early in pregnancy and favorable fetal outcome. *Obstet gynecol*. 1986;67:51-6. (d'après 29).
91. Simmons, D., et al., Gestational diabetes mellitus: NICE for the U.S.? A comparison of the American Diabetes Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists guidelines with the U.K. National Institute for Health and Clinical Excellence guidelines. *Diabetes Care*. 33(1): p. 34-7.
92. Fournié, A., et al., Diabète et grossesse. 1996: CNGOF.
93. Langer, O., et al., Gestational diabetes: the consequences of not treating. *Am J Obstet Gynecol*, 2005. 192(4): p. 989-97.
94. Alwan, N., D.J. Tuffnell, and J. West, Treatments for gestational diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009(3): p. CD003395.
95. Kjos, S.L., et al., Insulin-requiring diabetes in pregnancy: a randomized trial of active induction of labor and expectant management. *Am J Obstet Gynecol*, 1993. 169(3): p. 611-5.

96. Simmons, D., et al., Gestational diabetes mellitus: NICE for the U.S.? A comparison of the American Diabetes Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists guidelines with the U.K. National Institute for Health and Clinical Excellence guidelines. *Diabetes Care*. 33(1): p. 34-7.
97. Major, C.A., et al., The effects of carbohydrate restriction in patients with dietcontrolled gestational diabetes. *Obstet Gynecol*, 1998. 91(4): p. 600-4.
98. Snapp, C.A. and S.K. Donaldson, Gestational diabetes mellitus: physical exercise and health outcomes. *Biol Res Nurs*, 2008. 10(2): p. 145-55.
99. Coustan, D.R., Pharmacological management of gestational diabetes: an overview. *Diabetes Care*, 2007. 30 Suppl 2: p. S206-8.
100. Elliott, B.D., et al., Insignificant transfer of glyburide occurs across the human placenta. *Am J Obstet Gynecol*, 1991. 165(4 Pt 1): p. 807-12.
101. Hague, W.M., et al., Contraindications to use of metformin. Metformin may be useful in gestational diabetes. *Bmj*, 2003. 326(7392): p. 762; author reply 762.
102. Rowan, J.A., et al., Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med*, 2008. 358(19): p. 2003-15.
103. Zarate, A., et al., [Effectiveness of acarbose in the control of glucose tolerance worsening in pregnancy]. *Ginecol Obstet Mex*, 2000. 68: p. 42-5.
104. Lassmann-Vague, V., et al., [Pregnancy and contraception in the diabetic woman. Gestational diabetes. Recommendations of ALFEDIAM (French Language . Association for the Study of Diabetes and Metabolic Diseases)]. *Diabetes Metab*, 1996. 22(6): p. 459-69.
105. Jakubowicz D.J., Luorno M.J., Jakubowicz S. Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome *J Clin Endocrinol Metab* 2002 ; 87 : 524-529

106. Holmes H.J., Casey B., Bawdon R. Placental transfer of rosiglitazone in the ex vivo human perfusion model Am J Obstet Gynecol 2006 ; 195 : 1715-1719.
107. Feig D.S., Briggs G., Kraemer J., Ambrose P. Transfer of glyburide and glipizide into breast milk Diabetes Care 2005 ; 28 : 1851-1855
108. Carles G, et al. Traitement du diabète gestationnel par hypoglycémiants oraux. J Gynecol Obstet Biol Repord (Paris)(2010), doi: 10.1016 /j.jgyn.2009.12.002
109. Langer O., Conway D.L., Berkus M.D., Xenakis E.M.J., Gonzales O. A comparaison of glyburide versus insulin in women with gestational diabetes mellitus N Engl J Med 2000 ; 343 : 1134-1138
110. Kremer C.J., Duff P. Glyburide for the treatment of gestational diabetes Am J Obstet Gynecol 2004 ; 190 : 1438-1439
111. Langer O., Yogev Y., Xenakis E.M., Rosenn B. Insulin and glyburide therapy: dosage, severity of level of gestational diabetes, and pregnancy outcome Am J Obstet Gynecol 2005 ; 192 : 135-139
112. Ramos G.A., Jalobson G.F., Kirby R.S., Ching J.Y. Comparaison of glyburide and insulin for the management of gestational diabetics with markedly elevated oral glucose challenge test and fasting hyperglycemia J Perinatal 2007 ; 27 : 262-267
113. Jacobson G.F., Ramos G.A., Ching J.Y., Kirby R.S., Ferrara A., Field D.R. Comparison of glyburide and insulin for the management of gestational diabetes in a large managed care organization Am J Obstet Gynecol 2005 ; 193 : 118-124
114. Bertini A.M., Silva J.C., Taborda W., Becker F., Lemos Beber F.R. Perinatal outcomes and the use of oral hypoglycemics agents J Perinat Med 2005 ; 33 : 519-523

115. Lim JM, Tayob Y, O'Brien PM, et al. A comparison between the pregnancy outcome of women with gestation diabetes treated with glibenclamide and those treated with insulin. *Med J Malaysia* 1997;52(4):377-81.
116. Yogev Y, Ben-Haroush A, Chen R, et al. Undiagnosed asymptomatic hypoglycemia: diet, insulin, and glyburide for gestational diabetic pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004; 104:88-93.
117. Chmait R, Dinise T, Moore T. Prospective observational study to establish predictors of glyburide success in women with gestational diabetes mellitus. *J Perinatol* 2004 Oct;24(10): 617-22.
118. Velazquez MD, Bolnick J, Cloakey D. The use of glyburide in the management of gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 2003;101(4 Suppl):88S.
119. Conway DL, Gonzales O, Skiver D. Use of glyburide for the treatment of gestational diabetes: the San Antonio experience. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004;15(1):51-5.
120. Gilson G, Murphy N. Comparison of oral glyburide with insulin for the management of gestational diabetes mellitus in Alaskan native women. *Am J Obstet Gynecol* 2002 Dec;187(6, part 2) Suppl:S152, A336.
121. Coetzee EJ, Jackson WPU. Metformin in management of pregnant insulin-independent diabetics. *Diabetologia* 1979;16:241-5.
122. Hughes R.C., Rowan J.A. Pregnancy in women with type 2 diabetes who takes metformin and what is the outcome? *Diabetic Med* 2006 ; 23 : 318-322.
123. Rowan J.A., Hague W.M., Gao W., Battin M.R., Moore M.P. Metformin versus insulin for treatment of gestational diabetes *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 2003-2015.

124. Lain K.L., Garabedian M.J., Daftary A., Jeyabalan A. Neonatal adiposity following maternal treatment of gestational diabetes with glyburide compared with insulin Am J Obstet Gynecol 2009 ; 200 : 501-503.
125. Nicholson W., Bolen S., Witkop C.T., Neale D., Wilson L., Bass E. Benefits and risks of oral diabetes agents compared with insulin in women with gestational diabetes: a systematic review Obstet Gynecol 2009 ; 113 : 193-205.
126. Witkop, C.T., et al., Active compared with expectant delivery management in women with gestational diabetes: a systematic review. Obstet Gynecol, 2009. 113(1): p. 118.
127. Witkop, C.T., et al., Active compared with expectant delivery management in women with gestational diabetes: a systematic review. Obstet Gynecol, 2009. 113(1): p. 206-17.
128. Horvath, K., et al., Effects of treatment in women with gestational diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. Bmj. 340: p. c1395.
129. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care, 1997. 20(7): p. 1183-97.
130. Feig D.S., Briggs G., Kraemer J., Ambrose P. Transfer of glyburide and glipizide into breast milk Diabetes Care 2005 ; 28 : 1851-1855.
131. Elliot B., Langer O., Schenker S., Johnson R.F. Insignificant transfer of glyburide occurs across the human placenta Am J Obstet Gynecol 1991 ; 165 : 807-812.
132. Bouhsain Sa, Korchi Sa, Dami Aa, Bouaiti Eb , Mechtani Sa, Ouzzif Za, Tellal Sa, Dhayni Mc, Derouiche Ma , Moussaoui Dc : Comparaison de deux politiques de dépistage du diabète gestationnel : expérience de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat :2010 ; 81,156.

133. Khon Kaen Hospital Medical Journal Vol. 32 No. 2 April - June 2008
1Glibenclamide (Glyburide) Versus Insulin for the Treatment of Gestational Diabetes Mellitus.
134. Chiesa Moutandou-Mboumba S, Mounanga M, Mayis S. Déclenchement artificiel du travail par le Mesoprostol en intravaginal. Médecine d'Afrique Noire : 1999, 46 (12).
135. O. Langer, Department of Obstetrics and Gynecology, St. Luke's-Roosevelt Hospital Center, New York, et al., Department of Obstetrics and Gynecology, University of Texas Health Science Center at San Antonio, San Antonio ; The New England Journal of Medicine, vol. 343, n° 316 (2000), p. 1134-1138.

Annexes

5. Traitement :

- ❖ Hospitalisation : oui : nombre de fois : non :
- ❖ Moyens thérapeutiques :
 1. Régime diététique :
 2. Insuline : type : posologie :
 3. ADO : Daonil posologie :

6. Surveillance et suivi :

- ❖ Clinique
- ❖ Echographique
- ❖ Biologique : cycles glycémiques :
- ❖ Observance thérapeutique :

7. Accouchement :

- Accouchement : à terme : prématuré :
Déclenchement : non : oui : moyen :
Voie basse : eutocique : dystocique :
Episiotomie : oui : non :
Extraction instrumentale : non : oui : ventouse : forceps :
Voie haute : indication :

8. N.né :

- Poids foetal :
Glycémie du n.né :
Souffrance néonatale : non : oui : type :
Malformations fœtales : non : oui : type :
Traumatismes fœtaux : non : oui : type :
Hospitalisation en néo-natologie : non : oui : indication :
évolution :

9. Suites des couches :

- Normales : pathologiques :
Préciser l'anomalie :

10. Evolution du diabète en post partum :

- Persistance : disparition :