

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2015

THESE N°: 59

## LE DIABETE GESTATIONNEL

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mlle Hassnaa ALAAZ

Née le 18 Janvier 1988 à Casablanca

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

**MOTS CLES :** Diabète gestationnel – Physiopathologie – Complications – Dépistage –  
Diagnostic.

### JURY

<b>Mr. L. CHABRAOUI</b> Professeur de Biochimie	<b>PRESIDENT</b>
<b>Mme. S. BOUHSAIN</b> Professeur de Biochimie	<b>RAPPORTEUR</b>
<b>Mr. D. RAHALI MOUSSAOUI</b> Professeur de Gynécologie Obstétrique	} <b>JUGES</b>
<b>Mme. A. THIMOU IZGUA</b> Professeur de Pédiatrie	
<b>Mr. A. DAMI</b> Professeur de Biochimie	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا  
إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31



**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

**DOYENS HONORAIRES :**

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ  
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK  
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI  
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI  
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

**ADMINISTRATION :**

**Doyen** : Professeur Mohamed ADNAOUI  
**Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes**  
Professeur Mohammed AHALLAT  
**Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération**  
Professeur Taoufiq DAKKA  
**Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie**  
Professeur Jamal TAOUFIK  
**Secrétaire Général** : Mr. El Hassane AHALLAT

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS  
ET  
PHARMACIENS**

**PROFESSEURS :**

**Mai et Octobre 1981**

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-vasculaire  
Pr. TAOBANE Hamid\* Chirurgie Thoracique

**Mai et Novembre 1982**

Pr. BENOSMAN Abdellatif Chirurgie Thoracique

**Novembre 1983**

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI Rhumatologie

**Décembre 1984**

Pr. MAAOUNI Abdelaziz Médecine Interne – *Clinique Royale*  
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi Anesthésie -Réanimation  
Pr. SETTAF Abdellatif pathologie Chirurgicale

### **Novembre et Décembre 1985**

Pr. BENJELLOUN Halima  
Pr. BENSALD Younes  
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa

Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Neurologie

### **Janvier, Février et Décembre 1987**

Pr. AJANA Ali  
Pr. CHAHED OUAZZANI Houria  
Pr. EL YAACOUBI Moradh  
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah  
Pr. LACHKAR Hassan  
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie  
Gastro-entérologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gastro-entérologie  
Médecine Interne  
Neurologie

### **Décembre 1988**

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib  
Pr. DAFIRI Rachida  
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique  
Radiologie  
Traumatologie Orthopédie

### **Décembre 1989**

Pr. ADNAOUI Mohamed  
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali\*  
Pr. CHAD Bouziane  
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne –*Doyen de la FMPR*  
Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Neurologie

### **Janvier et Novembre 1990**

Pr. CHKOFF Rachid  
Pr. HACHIM Mohammed\*  
Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. MANSOURI Fatima  
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale  
Médecine-Interne  
Gynécologie -Obstétrique  
Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation

### **Février Avril Juillet et Décembre 1991**

Pr. AL HAMANY Zaïtounia  
Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif  
Pr. BENSOUDA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZZAD Rachid  
Pr. CHABRAOUI Layachi  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation –*Doyen de la FMPO*  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pharmacologie  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Biochimie et Chimie  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pédiatrie  
Pharmacologie – *Dir. du Centre National PV*  
Chimie thérapeutique

### Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUA Adil  
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib  
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. DAOUDI Rajae  
Pr. DEHAYNI Mohamed\*  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. GHAFIR Driss\*  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

### Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. EL AOUAD Rajae  
Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
Pr. EL HASSANI My Rachid  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. HADRI Larbi\*  
Pr. HASSAM Badredine  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. JELTHI Ahmed  
Pr. MAHFOUD Mustapha  
Pr. MOUDENE Ahmed\*  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Gynécologie Obstétrique  
Immunologie  
Traumato-Orthopédie  
Radiologie  
Chirurgie Générale- *Directeur CHIS*  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Médecine Interne  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique  
Traumatologie – Orthopédie  
Traumatologie- Orthopédie *Inspecteur du SS*  
Gynécologie –Obstétrique  
Dermatologie

### Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. ABDELHAK M'barek  
Pr. BELAIDI Halima  
Pr. BRAHMI Rida Slimane  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHAMI Ilham  
Pr. CHERKAOUI LallaOuafae  
Pr. EL ABBADI Najia  
Pr. HANINE Ahmed\*  
Pr. JALIL Abdelouahed  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

Urologie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Neurologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Gynécologie – Obstétrique  
Traumatologie – Orthopédie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Neurochirurgie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAÛUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. CHAARI Jilali\*  
Pr. DIMOU M'barek\*  
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine\*  
Pr. EL MESNAOUI Abbas  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. HDA Abdelhamid\*  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Cardiologie - **Directeur ERSSM**  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

### **Décembre 1996**

Pr. AMIL Touriya\*  
Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOVAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. MAHFOUDI M'barek\*  
Pr. MOHAMMADI Mohamed  
Pr. OUADGHIRI Mohamed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Radiologie  
Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Radiologie  
Médecine Interne  
Traumatologie-Orthopédie  
Néphrologie  
Cardiologie

### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BEN SLIMANE Lounis  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. CHAOUIR Souad\*  
Pr. ERREIMI Naima  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. HAIMEUR Charki\*  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. OUAHABI Hamid\*  
Pr. TAOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique  
Urologie  
Neurologie  
Radiologie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Neurologie  
Psychiatrie  
Gynécologie Obstétrique

### **Novembre 1998**

Pr. AFIFI RAJAA  
Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. EZZAITOUNI Fatima  
Pr. LAZRAK Khalid \*

Gastro-Entérologie  
Neurologie – **Doyen Abulcassis**  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Néphrologie  
Traumatologie Orthopédie

Pr. BENKIRANE Majid\*  
Pr. KHATOURI ALI\*  
Pr. LABRAIMI Ahmed\*

Hématologie  
Cardiologie  
Anatomie Pathologique

### **Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN DakhamaBadr.Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. ISMAILI Hassane\*  
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Traumatologie Orthopédie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

### **Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AIT OURHROUI Mohamed  
Pr. AJANA FatimaZohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. HSSAIDA Rachid\*  
Pr. LAHLOU Abdou  
Pr. MAFTAH Mohamed\*  
Pr. MAHASSINI Najat  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
Pr. NASSIH Mohamed\*  
Pr. ROUIMI Abdelhadi\*

Neurologie  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie  
Urologie  
Rhumatologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Anesthésie-Réanimation  
Traumatologie Orthopédie  
Neurochirurgie  
Anatomie Pathologique  
Pédiatrie  
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale  
Neurologie

### **Décembre 2000**

Pr. ZOHAI ABDELAH\*

ORL

### **Décembre 2001**

Pr. ABABOU Adil  
Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*

Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie

Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
Pr. CHAT Latifa	Radiologie
Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
Pr. DRISSI Sidi Mourad*	Radiologie
Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
Pr. NOUINI Yassine	Urologie
Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie

### **Décembre 2002**

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
Pr. BENZZOUBEIR Nadia	Gastro-Entérologie
Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*	Psychiatrie
Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
Pr. EL MANSARI Omar*	Chirurgie Générale
Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
Pr. HAJJI Zakia	Ophtalmologie
Pr. IKEN Ali	Urologie
Pr. JAAFAR Abdelouhab*	Traumatologie Orthopédie
Pr. KRIOUILE Yamina	Pédiatrie
Pr. LAGHMARI Mina	Ophtalmologie
Pr. MABROUK Hfid*	Traumatologie Orthopédie
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*	Gynécologie Obstétrique

Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid\*  
Pr. NAITLHO Abdelhamid\*  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RACHID Khalid \*  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
Pr. RHOU Hakima  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

#### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHABOUZE Samira  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. LEZREK Mohammed\*  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre\*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

#### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. AZIZ Nouredine\*  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENHALIMA Hanane  
Pr. BENYASS Aatif  
Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. EL HAMZAOUI Sakina\*

Cardiologie  
Médecine Interne  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Néphrologie  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Gynécologie Obstétrique  
Traumatologie Orthopédie  
Urologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Pédiatrie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Ophtalmologie  
Biophysique  
Microbiologie

Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. NIAMANE Radouane\*  
Pr. RAGALA Abdelhak  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

### **Décembre 2005**

Pr. CHANI Mohamed

### **Avril 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. AKJOUJ Said\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BIYI Abdelhamid\*  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. ESSAMRI Wafaa  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. GHADOUANE Mohammed\*  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. HANAFI Sidi Mohamed\*  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

### **Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
Pr. AIT HOUSSA Mahdi\*  
Pr. AMHAJJI Larbi\*  
Pr. AMMAR Haddou\*

Cardiologie (mise en disponibilité)  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Rhumatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie  
Radiologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio - Vasculaire  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Gastro-entérologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Urologie  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie - Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Psychiatrie  
Pneumo - Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo - Phtisiologie

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio vasculaire  
Traumatologie orthopédie  
ORL

Pr. AOUFI Sarra  
 Pr. BAITE Abdelouahed\*  
 Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
 Pr. BENZIANE Hamid\*  
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
 Pr. CHARKAOUI Naoual\*  
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader\*  
 Pr. ELABSI Mohamed  
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
 Pr. EL OMARI Fatima  
 Pr. GANA Rachid  
 Pr. GHARIB Nouredine  
 Pr. HADADI Khalid\*  
 Pr. ICHOU Mohamed\*  
 Pr. ISMAILI Nadia  
 Pr. KEBDANI Tayeb  
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar\*  
 Pr. LOUZI Lhousain\*  
 Pr. MADANI Naoufel  
 Pr. MAHI Mohamed\*  
 Pr. MARC Karima  
 Pr. MASRAR Azlarab  
 Pr. MOUTAJ Redouane \*  
 Pr. MRABET Mustapha\*  
 Pr. MRANI Saad\*  
 Pr. OUZZIF Ezzohra\*  
 Pr. RABHI Monsef\*  
 Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
 Pr. SEFFAR Myriame  
 Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
 Pr. SIFAT Hassan\*  
 Pr. TABERKANET Mustafa\*  
 Pr. TACHFOUTI Samira  
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
 Pr. TANANE Mansour\*  
 Pr. TLIGUI Houssain  
 Pr. TOUATI Zakia

### **Décembre 2007**

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

### **Décembre 2008**

Pr ZOUBIR Mohamed\*  
 Pr TAHIRI My El Hassan\*

Parasitologie  
 Anesthésie réanimation  
 Biochimie-chimie  
 Pharmacie clinique  
 Ophtalmologie  
 Pharmacie galénique  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie générale  
 Anesthésie réanimation  
 Psychiatrie  
 Neuro chirurgie  
 Chirurgie plastique et réparatrice  
 Radiothérapie  
 Oncologie médicale  
 Dermatologie  
 Radiothérapie  
 Anesthésie réanimation  
 Microbiologie  
 Réanimation médicale  
 Radiologie  
 Pneumo phtisiologie  
 Hématologique  
 Parasitologie  
 Médecine préventive santé publique et hygiène  
 Virologie  
 Biochimie-chimie  
 Médecine interne  
 Radiologie  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Radiothérapie  
 Chirurgie vasculaire périphérique  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie générale  
 Traumatologie orthopédie  
 Parasitologie  
 Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation  
 Chirurgie Générale

## **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
Pr. AGDR Aomar\*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia  
Pr. AKHADDAR Ali\*  
Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMAHZOUNE Brahim\*  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. ARKHA Yassir  
Pr. AZENDOUR Hicham\*  
Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
Pr. BJIJOU Younes  
Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
Pr. BOUI Mohammed\*  
Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
Pr. CHAKOUR Mohammed \*  
Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
Pr. DOGHMI Kamal\*  
Pr. EL MALKI Hadj Omar  
Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
Pr. ENNIBI Khalid\*  
Pr. FATHI Khalid  
Pr. HASSIKOU Hasna \*  
Pr. KABBAJ Nawal  
Pr. KABIRI Meryem  
Pr. KARBOUBI Lamya  
Pr. L'KASSIMIHachemi\*  
Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
Pr. MARMADE Lahcen  
Pr. MESKINI Toufik  
Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
Pr. MSSROURI Rahal  
Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*  
Pr. ZOUHAIR Said\*

Médecine interne  
Pédiatre  
Chirurgie Générale  
Neurologie  
Neuro-chirurgie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Rhumatologie  
Neuro-chirurgie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Anatomie  
Biochimie-chimie  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie orthopédique  
Hématologie biologique  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Hématologie clinique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Médecine interne  
Gynécologie obstétrique  
Rhumatologie  
Gastro-entérologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Microbiologie  
Chimie Thérapeutique  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Pédiatrie  
Hématologie biologique  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-phtisiologie  
Microbiologie

## **PROFESSEURS AGREGES :**

### **Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. BOUAITY Brahim\*  
Pr. CHADLI Mariama\*  
Pr. CHEMSI Mohamed\*  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. DARBI Abdellatif\*

Anesthésie réanimation  
Médecine interne  
Physiologie  
ORL  
Microbiologie  
Médecine aéronautique  
Biochimie chimie  
Radiologie

Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
Pr. EL HAFIDI Naima  
Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
Pr. EL MAZOUZ Samir  
Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. LEZREK Mounir  
Pr. MALIH Mohamed\*  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. NAZIH Mouna\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

**Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
Pr. BELAIZI Mohamed\*  
Pr. BENCHEBBA Driss\*  
Pr. DRISSI Mohamed\*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL KHATTABI Abdessadek\*  
Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed  
Pr. MEHSSANI Jamal\*  
Pr. RAISSOUNI Maha\*

**Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOUR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENNANA Ahmed\*  
Pr. BENSEFFAJ Nadia  
Pr. BENSGHIR Mustapha\*  
Pr. BENYAHIA Mohammed\*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba  
Pr. CHAIB Ali\*  
Pr. DENDANE Tarek  
Pr. DINI Nouzha\*  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa

Chirurgie pédiatrique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Urologie  
Gastro entérologie  
Anatomie pathologique  
Ophtalmologie  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie générale  
Hématologie  
Anatomie pathologique

Chirurgie Pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Psychiatrie  
Traumatologie Orthopédique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Médecine Interne  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie pathologique  
Psychiatrie  
Cardiologie

Pharmacologie – Chimie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Informatique Pharmaceutique  
Immunologie  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie

Pr. ELFATEMI Nizare  
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae  
 Pr. EL HARTI Jaouad  
 Pr. EL JOUDI Rachid\*  
 Pr. EL KABABRI Maria  
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma  
 Pr. EL KHLOUFI Samir  
 Pr. EL KORAICHI Alae  
 Pr. EN-NOUALI Hassane\*  
 Pr. ERRGUIG Laila  
 Pr. FIKRI Meryim  
 Pr. GHANIMI Zineb  
 Pr. GHFIR Imade  
 Pr. IMANE Zineb  
 Pr. IRAQI Hind  
 Pr. KABBAJ Hakima  
 Pr. KADIRI Mohamed\*  
 Pr. LATIB Rachida  
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
 Pr. MEDDAH Bouchra  
 Pr. MELHAOUI Adyl  
 Pr. MRABTI Hind  
 Pr. NEJJARI Rachid  
 Pr. OUBEJJA Houda  
 Pr. OUKABLI Mohamed\*  
 Pr. RAHALI Younes  
 Pr. RATBI Ilham  
 Pr. RAHMANI Mounia  
 Pr. REDA Karim\*  
 Pr. REGRAGUI Wafa  
 Pr. RKAIN Hanan  
 Pr. ROSTOM Samira  
 Pr. ROUAS Lamiaa  
 Pr. ROUIBAA Fedoua\*  
 Pr. SALIHOUN Mouna  
 Pr. SAYAH Rochde  
 Pr. SEDDIK Hassan\*  
 Pr. ZERHOUNI Hicham  
 Pr. ZINE Ali\*

**Avril 2013**

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim\*  
 Pr. GHOUNDALE Omar\*  
 Pr. ZYANI Mohammad\*

Neuro-Chirurgie  
 Médecine Nucléaire  
 Chimie Thérapeutique  
 Toxicologie  
 Pédiatrie  
 Anatomie Pathologie  
 Anatomie  
 Anesthésie Réanimation  
 Radiologie  
 Physiologie  
 Radiologie  
 Pédiatrie  
 Médecine Nucléaire  
 Pédiatrie  
 Endocrinologie et maladies métaboliques  
 Microbiologie  
 Psychiatrie  
 Radiologie  
 Médecine Interne  
 Pharmacologie  
 Neuro-chirurgie  
 Oncologie Médicale  
 Pharmacognosie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Anatomie Pathologique  
 Pharmacie Galénique  
 Génétique  
 Neurologie  
 Ophtalmologie  
 Neurologie  
 Physiologie  
 Rhumatologie  
 Anatomie Pathologique  
 Gastro-Entérologie  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Traumatologie Orthopédie  
  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Urologie  
 Médecine Interne

\**Enseignants Militaires*

## 2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

### PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUAZZANI LallaChadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCI Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 09/01/2015 par le  
Service des Ressources Humaines*

- 9 JAN 2015



A decorative rectangular border with ornate floral and scrollwork patterns in green, yellow, and red at the corners and midpoints of the sides.

# *Dédicaces*

*A Allah*

*Tout puissant*

*Qui m'a inspiré*

*Qui m'a guidé dans le bon chemin*

*Je vous dois ce qui je suis devenu*

*Louanges et remerciements*

*Pour votre clémence et miséricorde*



## *A mes parents Ahmed et Fatima*

*Pour ces longues années de soutien inconditionnel,  
pour leur confiance permanente. Ils m'ont offert la possibilité  
de réaliser ce rêve. Ils ont toujours fait preuve de la plus grande  
des patiences et de la plus grande des compréhensions.  
Malgré toutes les difficultés qu'ont pu représenter ces longues années  
d'études, ils m'ont toujours facilité ce parcours, au prix de nombreux  
efforts. Il me sera impossible de rendre tout ce qui m'a été offert.  
J'espère de tout mon cœur qu'en ce jour vous soyez fière de moi,  
et que je réalise l'un de vos rêves.*

*Pour tous les encouragements et le réconfort qui n'ont cessé  
de me servir de guide.*

*J'espère être la fille que vous aviez voulu que je sois,  
et je m'efforcerai d'être digne de ce que vous auriez souhaité  
que je sois. Ce titre de Docteur en Pharmacie je le porterai  
fièrement et je vous le dédie tout particulièrement.*

*Puisse Dieu vous procurer bonheur, santé, longue vie et vous garder  
à mes côtés le plus longtemps possible*



*A mon frère Houssine et sa femme Ilham*

*Pour leur soutien moral et financier inconditionnel durant le long de ce parcours. Aucun mot n'égalera leurs sacrifices durant ces longues années d'études.*

*A mes très chers frères Rachid et Reda  
et ma très chère sœur Imane et son mari Alaarbi.*

*Pour l'affection qui nous lie, pour l'intérêt que vous portez à ma vie, pour vos soutiens, vos compréhensions et vos encouragements.*

*Que ce travail soit le témoin de la reconnaissance infinie.*

*Je vous souhaite une vie pleine de bonheur et que je sois toujours la sœur dont vous serez fier.*

*J'espère que vous trouverez dans cette thèse le témoignage de mes sentiments les plus sincères et les plus affectueux.*

*Que Dieu vous protège et consolide les liens sacrés qui nous unissent.*



*A la mémoire de mes grands-parents*

*Puisse Dieu tout puissant vous accorder sa clémence,  
sa miséricorde et vous accueillir dans son saint paradis.*

*A toutes mes tantes et mes oncles*

*Et*

*A tous mes cousins et t mes cousines*

*Je vous dédie ce travail en témoignage de mon attachement  
et ma grande considération aux liens qui nous unissent.*



### *A Ma grande mère*

*Peu de mots ne peuvent exprimer les sentiments chers,  
la tendresse et l'amour que j'ai pour vous.*

*Votre bonté et votre générosité sont vraiment sans limite.*

*Puisse Dieu exaucer tous vos vœux et vous procurer  
bonheur, santé et longue vie.*

### *A tous les membres de la famille*

*Ce travail est le votre. Il est le fruit des liens sacrés qui nous unissent.*

*Retrouvez ici l'expression de mes sentiments les plus sincères.*



## *A mes amies*

*Fatima benkhalil, Soumaya Arbai, Fatima Zahraa Faïda, Rachida  
Daghour, Naima Daghour, Hasnaa Amato Allah, Lamiaa et Youssra  
Zeroual, Saida Faik, Zineb Benjdida, Maria, , Khadija Archok, Naima  
Badou yahya, Rabiaa Belhamra, Loubna Lamrabet ...*

*Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amitié,  
des profonds sentiments fraternels qui nous unit et des souvenirs  
de tous les moments que nous avons passés ensemble.*

*Je vous remercie infiniment pour vos soutiens durant toute  
cette longue période.*

*J'espère avoir été à la hauteur de vos estime et que ce travail  
soit un témoignage de mes sentiments les plus chers pour vous.*



*A ma 2ème famille*  
*Association Basmat Amal*

*Que ce travail soit l'occasion pour vous remercier  
de votresoutien et vos encouragements.*

*Pour votre précieuse amitié, votre gentillesse et votre affection.*

*Vous êtes toujours motivés, impliqués et investis  
pour toutes les bonnes intentions et actions.*

*Je vous souhaite une vie pleine de réussite,  
de santé et de bonheur.*

*Qu'Allah récompense et rassemble cette famille  
dans ce qu'Il aime et agréé.*





*Remerciements*

*A notre maître et président de thèse*

*Monsieur Layachi Chabraoui*

*Professeur de Biochimie*

*A l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de notre thèse est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde reconnaissance pour vos qualités humaine*

*L'ampleur de vos connaissances et la rigueur de votre enseignement ont toujours suscité notre admiration.*

*Veillez trouver ici, l'expression de notre grande estime.*



*A Notre maître et rapporteur de Thèse*

*Madame Sanae. Bouhsain*

*Professeur de biochimie*

*Nous tenons à vous déclarer nos remerciements  
les plus sincères pour avoir accepté de diriger ce travail  
et avoir vérifié à son élaboration avec patience et disponibilité.*

*Votre dévouement au travail, votre modestie et votre gentillesse  
imposent le respect et représentent le modèle que nous serons  
toujours heureux de suivre.*

*Mais au-delà de tous les mots de remerciements  
que nous vous adressons, nous voudrions louer en vous votre amabilité,  
votre courtoisie et votre générosité. Ce fut très agréable de travailler  
avec vous pendant cette période.*

*Puisse ce travail être à la hauteur de la confiance  
que vous nous avez accordée.*

*Veillez accepter Madame, l'expression de ma profonde  
reconnaissance et ma grande estime.*



*A notre maître et juge de thèse*  
*Monsieur Driss RAHALI MOUSSAOUI*  
*Professeur de Gynécologie Obstétrique*

*Je vous remercie vivement de l'honneur que vous me faites  
en siégeant parmi notre jury de thèse.*

*Je vous suis très reconnaissante de la spontanéité et de l'amabilité  
avec lesquelles vous avez accepté de juger ce travail.*

*Que ce travail soit pour nous l'occasion de vous exprimer  
notre gratitude et notre profond respect.*



*A notre maître et juge de thèse  
Madame Amal THIMOU IZGUA  
Professeur de Pédiatrie*

*Je vous remercie vivement de l'honneur  
que vous me faites en acceptant de siéger parmi les jurys.  
Je vous suis très reconnaissant de la spontanéité et de l'amabilité  
avec lesquelles vous avez acceptez de juger ce travail.  
Veuillez trouver, chère maitre, l'expression de notre très haute  
considération et notre profonde gratitude.*



*A notre maître et juge de thèse  
Monsieur Abdellah Dami  
Professeur de Biochimie*

*Nous sommes très sensibles par l'honneur  
que vous nous faites en  
Acceptant de juger notre travail.  
Veuillez trouver à travers ce modeste travail  
la manifestation de notre  
Plus haute estime et de nos sentiments  
les plus respectueux,*





*Liste des figures  
et tableaux*

## LISTE DES FIGURES

**Figure 1** : Synthèse d'insuline et transport intracellulaire.

**Figure 2** : Récepteur de l'insuline

**Figure 3** : Principales voies de signalisation par l'insuline

**Figure 4** : Effets pléiotropes de l'insuline

**Figure 5** : Inhibition du signal insuline par phosphorylation sur Ser/Thr des protéines IRS

**Figure 6** : Adaptation métabolique maternelle.

**Figure 7** : Fréquence des macrosomes et de l'hyperinsulinisme selon les sept catégories croissantes des glycémies de l'HGPO

**Figure 8** : Fréquence des hypoglycémies néonatales selon les sept catégories croissantes des glycémies de l'HGPO

**Figure 9** : Fréquence du taux de césarienne selon les sept catégories croissantes des glycémies de l'HGPO

**Figure 10** : Méta-analyse de Bellamy L et al

**Figure 11** : Relation entre glycémie maternelle et morbidité materno-fœtale dans l'étude HAPO

**Figure 12** : Stratégie de dépistage du diabète gestationnel proposée par l'IADPSG.

**Figure 13** : Référentiel français proposé par le CNGOF, la SFD et la SFP pour le dépistage et le diagnostic du DG

**Figure 14** : Algorithme de traitement selon l'IADPSG

# LISTE DES TABLEAUX

**Tableau I** : Grossesses multiples et risque de diabète gestationnel

**Tableau II** : Classement des facteurs de risque de diabète gestationnel

**Tableau III** : Seuils glycémiques pour le diagnostic du diabète gestationnel à partir d'un test de charge oral à 100 grammes de glucose.

**Tableau IV** : Critères diagnostiques de diabète gestationnel après HGPO 75 g selon les recommandations.

**Tableau V** : Sensibilité et spécificité de la glycosurie pour le dépistage et le diagnostic du DG.

**Tableau VI** : Sensibilité et spécificité de la glycémie au hasard pour le dépistage et le diagnostic du DG.

**Tableau VII** : Sensibilité et spécificité des glycémies à jeun et postprandiales pour le dépistage et le diagnostic du DG.

**Tableau VIII** : Sensibilité et spécificité de l'HbA1c pour le dépistage et le diagnostic du DG.

**Tableau IX** : Sensibilité et spécificité de la fructosamine pour le dépistage et le diagnostic du DG.

**Tableau X** : Historique des recommandations internationales, de 1964 à 2008, sur le dépistage et le diagnostic du diabète gestationnel.

**Tableau XI** : OR ajustés et intervalle de confiance de l'association entre les valeurs glycémiques et les issues périnatales.

**Tableau XII** : Seuils glycémiques proposés par l'International Association of Diabetes Pregnancy Study Group pour le diagnostic du DG.

**Tableau XIII** : Principales études sur l'utilisation des ADO pendant la grossesse

**Tableau XIV** : Évolution des paramètres de la glycorégulation sous estroprogestatif (EP) chez des femmes ayant un antécédent de DG.

# ANNEXE

**Annexe:** Éléments de décision et de prise en charge de l'hypoglycémie néonatale



## *Liste des abréviations*

<b>ACHOIS</b>	:	Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnancy Women
<b>ACOG</b>	:	American College of Obstetricians and Gynecologists
<b>ADA</b>	:	American Diabète Association
<b>ADIPS</b>	:	Australasian Diabetes in Pregnancy Society
<b>ALFEDIAM</b>	:	Association de langue française pour l'étude du diabète et des maladies métaboliques
<b>AMM</b>	:	Autorisation de Mise sur le Marché
<b>API-1</b>	:	$\alpha$ -1-Proteinase Inhibitor
<b>ARN</b>	:	Acide Ribonucléique
<b>ASG</b>	:	Autosurveillance glycémique
<b>ATCD</b>	:	Antécédent
<b>ATP</b>	:	Adénosine triphosphate
<b>CNGOF</b>	:	Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français
<b>DG</b>	:	Diabète Gestationnel
<b>DMPA</b>	:	Médroxy-progestérone acétate injectable
<b>DT1</b>	:	Diabète de Type 1
<b>DT2</b>	:	Diabète de Type 2
<b>FoxM1</b>	:	Facteur de Transcription Forkhead box protein M1
<b>GAJ</b>	:	Glycémie à Jeun
<b>GLUT</b>	:	Transporteur de glucose
<b>GSK3</b>	:	Glycogène synthase 3 kinase
<b>HAPO</b>	:	Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes
<b>HAS</b>	:	Haute Autorité de Santé
<b>HGF</b>	:	Hepatocyte Growth Factor

<b>HGPO</b>	:	Hyperglycémie provoquée par voie orale
<b>HMJ</b>	:	Hyperglycémie Modérée à Jeun
<b>HOMA-IR</b>	:	Homeostasis Model of Assessment for Insulin Resistance
<b>HPIV</b>	:	Hyperglycémie Provoquée par voie Intraveineuse
<b>HTA</b>	:	Hypertension artérielle
<b>IADPSG</b>	:	International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups
<b>IC</b>	:	Intervalle de confiance
<b>IG</b>	:	Indice glycémique
<b>IGF-1</b>	:	Insuline-like growth factor
<b>IGT</b>	:	Intolérance au glucose
<b>IL</b>	:	Interleukine
<b>IMC</b>	:	Indice de Masse Corporelle
<b>IRS</b>	:	Insulin Receptor Substrate
<b>LAR</b>	:	Leukocyte Common Antigen-Related molecule
<b>LGA</b>	:	Large for Gestational Age births
<b>MAPK</b>	:	Mitogen-activated protein kinases
<b>MCP-1</b>	:	Monocyte Chemotactic Protein-1
<b>mTOR</b>	:	Mammalian target of rapamycin
<b>NICE</b>	:	National Institute for health and Clinical Excellence
<b>NICHD</b>	:	National Institute of Child health and Human Development Maternal-Fetal Medecine Units Network
<b>NPH</b>	:	Neutral Protamine Hagedorn
<b>OMS</b>	:	Organisation Mondiale de la Santé
<b>OR</b>	:	Odds Ratio

<b>PDK1/2</b>	:	Phosphoinositide-dependent protein kinase 1/2
<b>PI3</b>	:	Phosphatidyl- Inositol 3
<b>PI3K</b>	:	phosphatidylinositol 3-kinases
<b>PKB</b>	:	Protéine kinase B
<b>PMI</b>	:	Protection Maternelle et Infantile
<b>PN</b>	:	Poids de Naissance
<b>PPAR-<math>\gamma</math></b>	:	Récepteurs Peroxisome Proliferator-Activated Receptors gamma
<b>PTB</b>	:	Phosphotyrosine binding
<b>PTPases</b>	:	Tyrosine Phosphatases
<b>RCF</b>	:	Rythme Cardiaque Foetal
<b>RI</b>	:	Récepteur de l'Insuline
<b>RR</b>	:	Risque Relatif
<b>SA</b>	:	Semaine d'Aménorrhée
<b>SFD</b>	:	Société Francophone du Diabète
<b>SH2</b>	:	Src homology 2
<b>SOPK</b>	:	Syndrome des Ovaires Polykystiques
<b>SWIFT</b>	:	Study of Women, Infant Feeding, and Type 2 Diabetes
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	:	Tumor Necrosis Factor- $\alpha$
<b>Tph1</b>	:	Tryptophane Hydroxylase
<b>USA</b>	:	États-Unis d'Amérique
<b>VIP</b>	:	Peptide intestinale vasoactif
<b>VLDL</b>	:	Cholestérol des lipoprotéines de très faible densité
<b><math>\beta</math>-HCG</b>	:	Beta-hormone gonadotrophique chorionique
<b>4E-BP1</b>	:	4E binding protein 1



# *Sommaire*

<b>Introduction.....</b>	<b>1</b>
<b>I. Epidemiologie du diabète gestationnel.....</b>	<b>3</b>
<b>I.1. Prévalence .....</b>	<b>4</b>
<b>I.2. Facteurs de risque.....</b>	<b>5</b>
<b>I.2.1. Facteurs non modifiables .....</b>	<b>5</b>
<b>I.2.1.1. Ethnie.....</b>	<b>5</b>
<b>I.2.1.2. Âge.....</b>	<b>6</b>
<b>I.2.1.3. Antécédents familiaux de diabète de type 2 .....</b>	<b>7</b>
<b>I.2.1.4. Facteurs obstétricaux.....</b>	<b>8</b>
<b>I.2.1.5. Poids de naissance maternel .....</b>	<b>12</b>
<b>I.2.1.6. Taille maternelle .....</b>	<b>12</b>
<b>I.2.2. Facteurs modifiables .....</b>	<b>12</b>
<b>I.2.2.1. Obésité .....</b>	<b>12</b>
<b>I.2.2.2. Facteurs socio-économiques .....</b>	<b>14</b>
<b>I.2.2.3. Activité physique.....</b>	<b>14</b>
<b>I.2.2.4. Facteurs toxiques .....</b>	<b>15</b>
<b>I.2.3. Autres facteurs de risque .....</b>	<b>16</b>
<b>II. Grossesse et homeostasie du métabolisme des glucides.....</b>	<b>19</b>

<b>II.1. Rappel sur l'homéostasie du métabolisme des glucides.....</b>	<b>20</b>
<b>II.1.1 Métabolisme des glucides .....</b>	<b>20</b>
<b>II.1.2 Métabolisme de l'insuline.....</b>	<b>21</b>
<b>II.1.2.1. Production de l'insuline .....</b>	<b>21</b>
<b>II.1.2.2. Régulation de l'insulinosécrétion .....</b>	<b>23</b>
<b>II.1.2.3. Récepteur de l'insuline .....</b>	<b>24</b>
<b>II.1.2.4. Transmission du signal insulinique.....</b>	<b>27</b>
<b>II.1.2.5. Effets métaboliques de l'insuline .....</b>	<b>30</b>
<b>II.1.2.6. Contrôle négatif du signal de l'insuline .....</b>	<b>33</b>
<b>II.1.2.7. Résistance à l'insuline .....</b>	<b>34</b>
<b>II.2. Modifications du métabolisme du glucose lors de la grossesse normale.....</b>	<b>36</b>
<b>II.2.1. Métabolisme énergétique au cours de la grossesse.....</b>	<b>36</b>
<b>II.2.2. Sécrétion insulinique et insulino-résistance .....</b>	<b>37</b>
<b>II.2.2.1. Anomalies fonctionnelles de l'insulinosécrétion .....</b>	<b>38</b>
<b>II.2.2.2. Modifications structurales des îlots de Langerhans.....</b>	<b>39</b>
<b>II.2.2.3. Insulino-résistance .....</b>	<b>39</b>
<b>II.2.3. Facteurs modulant la sécrétion insulinique et favorisant     l'insulino-résistance .....</b>	<b>40</b>
<b>III. Physiopathologie du diabète gestationnel.....</b>	<b>48</b>
<b>III.1. Résistance à l'insuline.....</b>	<b>49</b>
<b>III.2. Trouble de la sécrétion pancréatique.....</b>	<b>50</b>
<b>III.3. Auto-immunité.....</b>	<b>50</b>
<b>III.4. Autres hypothèses .....</b>	<b>51</b>

<b>IV. Complications du diabète gestationnel .....</b>	<b>52</b>
<b>IV.1. Complications à court terme .....</b>	<b>53</b>
<b>IV.1.1. Complications fœtales et néonatales .....</b>	<b>53</b>
<b>IV.1.1.1. Malformations congénitales .....</b>	<b>53</b>
<b>IV.1.1.2. Macrosomie fœtale .....</b>	<b>55</b>
<b>IV.1.1.3. Traumatismes obstétricaux.....</b>	<b>56</b>
<b>IV.1.1.4. Complications métaboliques .....</b>	<b>57</b>
<b>IV.1.1.5. Détresse respiratoire néonatale .....</b>	<b>59</b>
<b>IV.1.1.6. Prématurité.....</b>	<b>60</b>
<b>IV.1.1.7. Cardiomyopathie.....</b>	<b>60</b>
<b>IV.1.1.8. Mortalité périnatale .....</b>	<b>61</b>
<b>IV.1.2. Complications maternelles .....</b>	<b>62</b>
<b>IV.1.2.1. Hypertension artérielle gravidique et prééclampsie .....</b>	<b>62</b>
<b>IV.1.2.2. Césarienne .....</b>	<b>63</b>
<b>IV.1.2.3. Risque infectieux .....</b>	<b>65</b>
<b>IV.1.2.4. Traumatismes obstétricaux.....</b>	<b>66</b>
<b>IV.1.2.5. Hémorragie du post-partum.....</b>	<b>66</b>
<b>IV.1.2.6. Troubles psychologiques .....</b>	<b>66</b>
<b>IV.2. Complications à long terme .....</b>	<b>67</b>
<b>IV.2.1. Chez la mère .....</b>	<b>67</b>
<b>IV.2.2. Chez l'enfant.....</b>	<b>70</b>

<b>V. Dépistage et diagnostic du diabete gestationnel .....</b>	<b>73</b>
<b>V.1. Principe général d'un dépistage.....</b>	<b>74</b>
<b>V.1.1. Caractéristiques intrinsèques du test de dépistage : sensibilité et spécificité.....</b>	<b>75</b>
<b>V.1.2. Caractéristiques extrinsèques du test de dépistage : valeurs prédictives positive et négative.....</b>	<b>76</b>
<b>V.2. Dépistage et diagnostic du DG .....</b>	<b>78</b>
<b>V.2.1. Population à dépister: Dépistage universel ou sélectif ?.....</b>	<b>78</b>
<b>V.2.2. Moment du dépistage : 1<sup>er</sup> trimestre, 2<sup>ème</sup> trimestre, ou 3 trimestre ?</b>	<b>81</b>
<b>V.2.3. Tests de dépistage et de diagnostic .....</b>	<b>82</b>
<b>V.2.3.1. Hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) .....</b>	<b>82</b>
<b>V.2.3.2. Autres tests.....</b>	<b>87</b>
<b>V.2.3.2.1. Glucosurie .....</b>	<b>87</b>
<b>V.2.3.2.2. Glycémie à jeun .....</b>	<b>89</b>
<b>V.2.3.2.3. Glycémie au hasard .....</b>	<b>91</b>
<b>V.2.3.2.4. Glycémies à jeun et postprandiale .....</b>	<b>93</b>
<b>V.2.3.2.5. Protéines glyquées.....</b>	<b>94</b>
<b>V.2.4. Modalités de dépistage et de diagnostic .....</b>	<b>98</b>
<b>V.2.4.1. Stratégie en deux temps.....</b>	<b>98</b>
<b>V.2.4.2. Stratégie en un temps .....</b>	<b>99</b>
<b>V.2.4.3. Arguments conditionnant le choix d'une stratégie .....</b>	<b>99</b>
<b>V.2.4.4. Récapitulatif des différentes recommandations .....</b>	<b>100</b>

<b>V.2.5. Nouvelles recommandations : tests, méthodes et valeurs seuils.....</b>	<b>102</b>
<b>V.2.5.1. Recommandations Françaises.....</b>	<b>107</b>
<b>V.2.5.2. Conséquences de l'application des nouveaux seuils de l'IADPSG     .....</b>	<b>110</b>

## **VI. Prise en charge médicale et obstétricale du diabète gestationnel .....112**

### **VI.1. Prise en charge médicale .....113**

#### **VI.1.1. Intérêt du traitement .....113**

#### **VI.1.2. Traitement du diabète gestationnel .....115**

##### **VI.1.2.1. Mesures hygiéno-diététiques .....117**

###### **VI.1.2.1.1. Diététique.....117**

###### **VI.1.2.1.2. Activité physique .....119**

##### **VI.1.2.2. Autosurveillance glycémique .....120**

###### **VI.1.2.2.1. Intérêts.....120**

###### **VI.1.2.2.2. Fréquence .....121**

###### **VI.1.2.2.3. Objectifs glycémiques .....122**

##### **VI.1.2.3. Insulinothérapie .....123**

###### **VI.1.2.3.1. Quand instaurer l'insuline ? .....123**

###### **VI.1.2.3.2. Insulines utilisées.....124**

###### **VI.1.2.3.3. Quel schéma utiliser ? .....126**

##### **VI.1.2.4. Antidiabétiques oraux.....127**

### **VI.2. Prise en charge obstétricale .....132**

<b>VI.2.1. Pendant la grossesse .....</b>	<b>132</b>
<b>VI.2.2. Conduite de l'accouchement .....</b>	<b>134</b>
<b>VI.3. Prise en charge après l'accouchement .....</b>	<b>136</b>
<b>VI.3.1. Prise en charge immédiate et à court terme .....</b>	<b>136</b>
<b>VI.3.1.1. Nouveau-né .....</b>	<b>136</b>
<b>VI.3.1.2. Mère .....</b>	<b>138</b>
<b>VI.3.1.3. Nourisson et enfant.....</b>	<b>140</b>
<b>VI.3.2. Prise en charge à long terme .....</b>	<b>141</b>
<b>VI.3.2.1. Mère.....</b>	<b>141</b>
<b>VI.3.2.2. Enfant .....</b>	<b>149</b>
<b>Conclusion.....</b>	<b>150</b>

## **Annexe**

## **Résumés**

## **Références bibliographiques**



*Introduction*

Le diabète gestationnel (DG) est défini par l’OMS comme un trouble de la tolérance glucidique conduisant à une hyperglycémie de sévérité variable, débutant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse, quel que soit le traitement nécessaire et l’évolution dans le postpartum [1].

Cette définition, qualitative et non quantitative, regroupe deux types de diabète:le diabète patent de type 2 (ou type 1) pré-existant à la grossesse et découvert à l'occasion de celle-ci, et qui persistera après l'accouchement ; et le DG authentique avec une anomalie de la tolérance glucidique apparue en 2<sup>ème</sup> partie de grossesse et qui disparaît, au moins temporairement, en post-partum [2].

Le DG est un problème de santé publique qui interpelle par sa prévalence en constante augmentation et par ses complications materno-fœtales. C’est aussi un thème de débat avec une multiplicité de controverses sur les modalités du dépistage et du diagnostic, sur le choix du test à utiliser ainsi que sur les seuils à appliquer pour définir le DG. Le DG est également un thème d’actualité avec la publication récente des résultats d’études randomisées : Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes (HAPO) en 2008 et National Institute of Child health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network (NICHD) en 2009 ainsi que des recommandations de l'International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) en 2010[3].



*I. Epidemiologie  
du diabète gestationnel*

## **I.1. Prévalence**

La prévalence du DG est difficile à estimer en raison de l'absence de standardisation des modalités de dépistage (systématique ou ciblé), des tests biologiques utilisés (glycémie à jeun, post prandiale, HGPO (50g, 100g, 75g), glycosurie, hémoglobine A1C) ainsi que des valeurs seuils utilisés.

Par ailleurs, les études internationales récentes centrées sur l'épidémiologie du DG vont toutes dans le sens d'une augmentation depuis une vingtaine d'années [4]. L'âge maternel plus avancé, l'épidémie de l'obésité, la diminution d'activité physique et les modifications des habitudes de vie contribuent à cette augmentation [4].

Ainsi à travers le monde, la prévalence du DG varie de 2 à 22 %. Cette variation semble être proportionnelle à la prévalence du diabète de type 2 [5]. Ainsi, en France, selon les régions, la prévalence est comprise entre 3 et 6 % [6]. Elle serait de 2,8 % aux USA, de 16,7 % en Inde et de 22 % en Sardaigne [4]. Dans le bassin méditerranéen en 2009, une étude rapporte une prévalence de 8,7 % [7]. En Algérie, la prévalence du DG est de 9 % [8]. Au Maroc, il n'y a pas de données officielles. Deux études réalisées au service de gynécologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V de Rabat ont trouvé des prévalences de 7,7 % en 2008 [9] et de 8,2 % en 2009 [10], prévalence qui atteint les 14% en cas d'application sur la même population des nouveaux critères de l'International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group (IADPSG) [11]. En effet, au sein d'une même population, la prévalence est variable en fonction des modalités de dépistage et des seuils utilisés. Savona-Ventura [7] ont rapporté une grande variabilité de la prévalence du DG chez une population du bassin méditerranéen, allant de 8,7 à 26,6% selon les critères diagnostiques utilisés

(ADA, OMS ou IADPSG). Une étude algérienne a retrouvé une prévalence de 14,6 % avec les critères de l'IADPSG et de 12,30 % avec ceux de l'OMS [12].

D'autre part, la prévalence varie en fonction des facteurs de risque. En effet Avalos et al. [13], en utilisant différentes combinaisons de facteurs de risque dans une population majoritairement européenne retrouvent une prévalence de 12,4%, en utilisant les critères IADPSG, et selon la combinaison des facteurs de risque utilisés, 54-76% des femmes avaient au moins un facteur de risque présent. Cependant, la prévalence du DG chez les femmes ne présentant aucun facteur de risque varie de 2,7 à 5,4% [13] et peut même atteindre les 10% selon un rapport de l'HAS [14]. Dans un autre rapport européen récent, 20% des femmes diagnostiquées avec un DG n'avaient pas de facteurs de risque [15].

## **I.2. Facteurs de risque**

### **I.2.1. Facteurs non modifiables**

#### **I.2.1.1. Ethnie**

La prévalence du DG est forte dans certaines populations [7,16]:

- Asie du sud : Inde, Pakistan et Bangladesh
- Caraïbes
- Moyen Orient : spécifiquement Arabie saoudite, Émirats arabes unis, Iraq, Jordanie, Syrie, Oman, Qatar, Kuwait, Liban ou Égypte
- Bassin méditerranéen : (Grèce, Serbie, Italie, France, Portugal, Malte, Maroc, Tunisie, Algérie, Syrie et Liban).

En France, une étude de dépistage systématique du DG a porté sur une série de 17 344 femmes sans diabète connu et d'origine multiethnique. La population européenne a été considérée comme référence. Ces auteurs ont rapporté un risque de DG plus élevé pour les femmes originaires d'Afrique du nord (OR =1,35) et d'Inde Pakistan SriLanka (OR=2,52), moins élevé pour celles d'Afrique noire (OR=0,82) [17].

### **I.2.1.2. Âge**

L'âge est un facteur de risque classique de survenue de DG, et la majorité des études de prévalence rapportent des données en fonction de l'âge des patientes [16].

En reprenant l'ensemble des certificats de naissance de 19 états américains en 2006, Osterman et al. [18] retrouvaient une prévalence du DG dans la tranche d'âges «20-24 ans » de 2,51 % chez les femmes caucasiennes, 2,16 % chez les femmes africaines et 1,93 % chez les femmes hispaniques alors que dans la tranche « 40-45 ans » ils constataient des prévalences respectives de 7,27 %, 8,34 % et 10,3 %.

Une autre étude [19] rétrospective incluant 12 centres a révélé que le risque de DG augmente avec l'âge maternel, avec 1,6% pour les femmes de moins de 20 ans et 14,3% pour les femmes âgées de 45 ans :

- 30-34.9 ans ([OR] ajusté=1.48, CI= 1.36-1.61)
- 35-39.9 ans (OR ajusté=2.03, 95% CI =1.84-2.23)
- 40-44.9 ans (OR ajusté = 2.81, 95% CI =2.43-3.25)
- ≥ 45 ans (OR ajusté = 3.33, 95% CI =2.09-5.3)

Dans le même sens, une base de données prospective d'une enquête multicentrique [20] a montré que l'augmentation de l'âge était significativement associée à un DG avec : un OR=1.8, 95% CI 1.5-2.1 (35-39 ans) et un OR= 2.4, 95% CI 1.9-3.1 (femme  $\geq$  40 ans).

Dans le bassin méditerranéen en 2009, une étude a révélé qu'un âge > 35 ans figurait parmi les facteurs de risque significativement associés au développement d'un DG [7].

Au Maroc, les études confirment l'importance de l'âge en tant que facteur de risque du DG [9,21,22,23]. En Algérie une étude cas témoins rapporte un OR de 2.62 [24].

### **I.2.1.3. Antécédents familiaux de diabète de type 2**

Dans une revue de la littérature, Galtier a quantifié le niveau de risque de survenue de DG en cas d'antécédents de diabète de type 2 chez les apparentés du premier degré. Les OR varient de 1,58 (IC à 95 % : 1,39-1,79) à 3,03 (IC à 95 % : 2,47-3,72) [16].

Des travaux récents ont recherché l'existence d'une empreinte parentale. Les résultats sont discordants : un antécédent de diabète maternel entraîne, par rapport à un antécédent paternel, un excès de risque allant de minime à modéré et jusqu'au double ou plus [25].

L'excès de risque est également retrouvé en cas de diabète dans la lignée maternelle, ce qui montre que l'environnement métabolique in utero n'est pas seul en cause. Lorsque les deux parents sont diabétiques, le risque peut être mais pas toujours retrouvé plus élevé que lorsqu'un seul parent est atteint [16].

Savona-Ventura et al. [7] ont montré en 2009, que la présence d'antécédents familiaux de diabète est significativement associé au développement d'un DG. Selon une étude Algérienne, les patientes avec un DG ont plus fréquemment des antécédents familiaux de diabète de type 2 : 58,0 % vs 25,3 % pour les témoins avec (OR : 4,02 [2,62-6,33]), plus particulièrement chez la mère et la sœur [24]. De même, dans une population tunisienne les antécédents familiaux de diabète ont été révélés chez 43,6 % des cas dépistés [26]. Au Maroc, divers auteurs ont montré que la présence d'antécédents familiaux de diabète, est significativement plus élevée chez les femmes avec DG [9,21,23].

#### **I.2.1.4. Facteurs obstétricaux**

##### **I.2.1.4.1. Antécédents obstétricaux**

La récurrence du DG est fréquente. Selon Kim et al. [27] les taux de récurrence varient de 30 à 84 %. Les antécédents de macrosomie ou de mort fœtale in utero sont également des facteurs de risque classiques de DG [1].

Certains auteurs ont rapporté que le nombre et la fréquence des avortements sont plus élevés chez les patientes avec DG (30 %) par comparaison à la population de témoins (17,6 %) [24].

#### **I.2.1.4.2. Multiparité**

La relation entre parité et DG est étroitement liée à deux facteurs de confusion potentiels qui sont l'âge et l'IMC, les femmes d'une parité élevée étant plus souvent âgées et en surpoids ou obèses. De nombreuses études ont identifié la parité comme un facteur de risque de DG en analyse univariée, Cependant, en analyse multivariée ou après ajustement, l'association est inconstante ou disparaît [16].

L'analyse de la littérature (**Tableau I**) montre des résultats variables d'une étude à l'autre, un sur-risque étant retrouvé dans les études de cohorte les plus récentes [16].

**Tableau I: Grossesses multiples et risque de diabète gestationnel [16]**

Références	Circonstances	Cas	Témoins	Critères	OR ou RR IC 95% ou prévalence, p	NP
Rauh-Hain	P, Coh, USA Sept 98-déc 06	553 grossesses gémellaires	Toutes grossesses Monofœtales (N = 22 503)	NDDG	2,2 [1,4-3,6]	2
Gérardin	P, Coh, La Réunion Jan 01-déc 03	241 grossesses multiples (dont 234 gémellaires )	Toutes grossesses Monofœtales (N = 11 791)	Non précisés	1,9 [1,2-2,8]	2
Walker	P, Coh (Nested C/T) Canada, 1984- 2000	44 674 grossesses	165 188 grossesses Multiples  Appariées 4:1	Non précisés	1,12 [1,06-1,18]	2
Pinborg	R, C/T Danemark Jan-déc 97	266 grossesses Gémellaires (FIV/ICSI)	764 grossesses monofœtales	Variables (question naire)	NS	3
Buhling	P, C/T, Allemagne Sept 94-oct 97	89 grossesses gémellaires	178 grossesses monofœtales	C&C	NS	3
Ihara	P, C/T, Japon 2002	63 grossesses gémellaires	3 791 grossesses monofœtales	Non précisés	NS	3
Conde-Agu- delo	Coh (N = 885 338) Uruguay, 1985- 1997	15 484 grossesses multiples	grossesses monofœtales	Non précisés	Primipares : 1,1 [0,6-1,6] Multipares : 1,4 [1,0-1,8]	2
Henderson	Coh (N = 9 185) USA	138 grossesses gémellaires	9047 grossesses monofœtales	NDDG	NS	2
Wein	Coh (N = 62 712) Australie, 197- 1991	798 grossesses gémellaires	61 914 grossesses monofœtales	OMS	5,6 % versus 7,4 %, p = 0,025	2
R : rétrospective ; P : prospective ; Coh : cohorte ; C/T : cas- témoin ; NP : niveau de preuve						

#### **I.2.1.4.3. Prise de poids gestationnel**

La prise de poids gestationnel est souvent considérée comme un facteur de risque de DG, mais relativement peu de travaux ont analysé cette variable de façon indépendante [16].

Ainsi des auteurs ont trouvé que 57 % des femmes avec DG avaient eu une prise de poids excessive durant la grossesse [28]. D'autres travaux ont rapporté que la prise de poids gestationnel était un facteur de risque important avec un OR : 4,15 [24].

Les antécédents d'obésité gestationnelle au cours d'une grossesse antérieure sont plus fréquents chez les diabétiques (14 %) par comparaison à la population témoin (4 %) ; cet antécédent apparaît comme un facteur de risque significatif de DG (OR : 3,91 [IC95 : 1,76-8,79]) [24].

#### **I.2.1.4.4. Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK)**

Parmi les huit études où les groupes sont comparables, quatre retrouvent un risque accru de DG en cas de SOPK [16]. La plus importante est celle de Lo et al. [29], analysant une cohorte rétrospective multivariée de 92 933 femmes, mettant en évidence un risque accru de DG en cas de SOPK (OR ajusté 2,44, IC à 95 % : 2,1-2,83). Cette large étude est concordante avec le résultat de deux méta-analyses récentes, qui retrouvent chez les femmes avec SOPK un OR de DG de 2,94 (IC à 95 % : 1,7-5,08) [30] et 2,89 (IC à 95 % : 1,68-4,98) [31], mais avec dans les deux cas une hétérogénéité statistique significative.

### **I.2.1.5. Poids de naissance maternel**

Comme dans le cas du DT2, une relation existe entre poids de naissance de la maman et survenue ultérieure de DG. En 1998, deux premiers travaux [32,33] avaient mis en évidence un risque accru de diabète en cours de grossesse chez les femmes avec un faible poids de naissance, mais sans distinguer le DG des autres formes de diabète. Depuis, huit autres études ont confirmé l'association entre faible poids de naissance et risque ultérieur de DG [34]. Ce facteur de risque a été retrouvé dans différents groupes ethniques (Caucasiennes, Amérindiennes, Hispaniques et Noires). Son impact reste modéré, avec des ORs variant de 1,2 [1,03-1,4] à 4,2 [1,6-11,5] [34].

### **I.2.1.6. Taille maternelle**

L'association entre petite taille maternelle et DG a été initialement recherchée par analogie avec le diabète de type 2 [35]. Cette association a été retrouvée dès 1998, puis confirmée dans plusieurs travaux avec une relation inverse entre taille et sévérité de l'intolérance aux glucides, aussi bien dans des études de cohortes que des études cas-témoins [16].

## **I.2.2. Facteurs modifiables**

### **I.2.2.1. Obésité**

L'existence d'un hyperinsulinisme avec insulino-résistance en cas d'obésité, favorise la survenue d'un DG [36]. Par ailleurs, il existe une relation linéaire entre l'augmentation de l'IMC et le risque d'apparition d'un DG. En cas de d'obésité le risque relatif est de 3,6 en comparaison à des patientes de poids normal [36].

Une revue systématique avec méta-analyse des études observationnelles publiées de 1977 à 2007a montré que pour chaque élévation d'IMC d'1 kg/m<sup>2</sup>, la prévalence du DG augmentait de 0,92 % (IC à 95 % : [0,73-1,10]) [37].

En reprenant les données de 7 états américains, concernant 23 904 patientes, les auteurseestimaient que le risque de DG attribuable à la surcharge pondérale et à l'obésité (IMC  $\geq$  25 kg/m<sup>2</sup>) était de 46,2 % [16].

Une étude britannique rétrospective de 287 213 grossesses a montré que, les femmes avec un IMC  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup> étaient plus susceptibles de développer un DG que les femmes avec un IMC de 20,0 à 24,9 kg/m<sup>2</sup> (OR 3,65, IC à 95% [3,25 à 3,98]) [36].

Plus tard, une étude australienne similaire ayant inclue 14 230 grossesses a montré que le risque de développer un DG était de 2,95 fois plus élevé (95% IC 2.5 à 4.25) chez les femmes obèses (IMC de 30,01 à 40,00) que chez les femmes à poids normal (IMC de 20,01 à 25,00) [38].

Dans le bassin méditerranéen, parmi les facteurs de risque significativement associés au développement d'un DG figure l'IMC  $>$ 25 kg/m<sup>2</sup> [7]. Selon une étude Algérienne [24], 52.8% des patientes avec un DG étaient en surcharge pondérale (IMC  $>$  25 kg/m<sup>2</sup>) avec un OR : 3,10 [IC95 : 1,91-5,03]). Des études marocaines ont également retrouvées l'obésité comme facteur de risque du DG [22,23].

Ces données sont concordantes avec celles d'autres auteurs où la fréquence de la surcharge pondérale chez les femmes avec DG variait entre 39% et 50.6% [24,39].

### **I.2.2.2. Facteurs socio-économiques**

Une relation inverse entre DG et niveau socio-économique a été retrouvée dans plusieurs études. Innes et al. ont mis en évidence une association inverse entre niveau d'éducation et DG, après ajustement sur les autres variables socio-économiques et démographiques. Aux États-Unis, les auteurs retrouvent une prévalence de DG plus grande chez les patientes consultant dans les services publics de santé par rapport à celles suivies dans des cliniques privées [16].

Dans une étude cas-témoins menée à l'Alger, les femmes ayant un DG ont plus fréquemment un niveau socio-économique bas (26 %) que les témoins (9 %) ; la différence est significative (OR : 2,53 [IC95 :1,34-4,47] [24]. Ceci s'expliquerait par le faible revenu, entraînant une alimentation peu équilibrée et une mauvaise répartition de la ration calorique expliqueraient l'association inverse entre le niveau socio-économique et le DG.

### **I.2.2.3. Activité physique**

Plusieurs études observationnelles ont mis en évidence une relation inverse entre le niveau d'activité physique dans l'année qui précède la grossesse ou pendant la grossesse et la survenue de DG. Il s'agit soit d'études rétrospectives soit d'études de cohorte [16].

#### **I.2.2.4. Facteurs toxiques**

##### **I.2.2.4.1. Tabagisme**

Une revue systématique récente [40] a retrouvé que la plupart des études donnaient des risques non ajustés. En combinant les résultats des études individuelles, l'OR de DG en cas de tabagisme est de 1,03 (99 % CI : 0,85-1,25). Les résultats sont similaires si l'on considère exclusivement les études ayant donné des résultats ajustés (OR 0,95 ; 99 % CI : 0,85-1,07).

Les données actuelles ne sont donc pas en faveur d'une association entre tabagisme et DG [16].

##### **I.2.2.4.2. Tocolytiques**

Deux études de cohorte rétrospectives ont attiré l'attention sur le risque de DG chez des patientes recevant de la 17 OH-progestérone dans le cadre de la prise en charge d'une menace d'accouchement prématuré. Ces données n'ont pas été confirmées par l'analyse secondaire de deux essais contrôlés, randomisés, en double aveugle [41].

Par ailleurs, plusieurs études ont montré l'existence d'anomalies du métabolisme glucidique en cours de grossesse sous traitements par bêta-mimétiques [42].

##### **I.2.2.4.3. Toxiques professionnels**

Une exposition à l'arsenic et aux pesticides utilisés en agriculture a été associée à un risque accru de DG, mais il existe encore trop peu de travaux dans ce domaine pour tirer des conclusions définitives [43].

### **I.2.3. Autres facteurs de risque**

#### **I.2.3.1. Déficit en vitamine D**

Au-delà son rôle dans le métabolisme osseux et phosphocalcique, la vitamine D possède de nombreuses propriétés immuno-modulatrices, anti-prolifératives et métaboliques. La vitamine D est considérée comme un bon marqueur de l'état de santé. Pourtant, la carence ou subcarence en vitamine D semble de plus en plus fréquente dans la population générale [44].

La vitamine D participe à la sensibilité et à la sécrétion d'insuline, une carence pourrait contribuer à l'apparition d'un DG. Une étude australienne rétrospective récente a porté sur 147 femmes enceintes a démontré qu'un faible niveau en vitamine D est un facteur prédictif indépendant de mauvais contrôle glucidique chez la femme enceinte [45].

#### **I.2.3.2. Hypertension artérielle avant et au cours de la grossesse**

Kventy et al. retrouvent une incidence d'hypertension artérielle (HTA) gravidique de 28 % chez les femmes avec DG vs 10 % chez les témoins, ce qui représente une différence significative [46]. Dans l'étude DIAGEST, l'HTA gravidique est rencontrée plus fréquemment dans le groupe des DG (17,0 % vs 4,6 % chez les témoins ;  $p < 0,001$ ) [47]. D'autres auteurs ont également retrouvé que la fréquence de l'HTA durant la grossesse, connue auparavant et traitée, et/ou gravidique, est plus élevée dans le groupe de femmes ayant un DG (14 %) que dans le groupe témoin (7 %); la différence est significative (OR : 2,28 [IC95 : 1,14-4,56]) [24].

**Au total** les facteurs de risques de DG sont multiples, une synthèse est proposée dans le tableau II.

**Tableau II: Classement des facteurs de risque de DG [16]**


Facteur	Niveau du risque	Origine des données	NP	
Facteurs avec fort impact sur le risque de DG	Antécédents de DG	Taux de récurrence entre 30 et 84 %	Revue systématique de la littérature [86]	2*
	Âge	- Incidence < 20 ans : 1,22 % - autres tranches d'âge : x 1,9 si 20-24 ans x 3,0 si 25-29 ans x 4,2 si 30-34 ans x 5,6 si 35-39 ans x 6,9 si 40-54 ans	Toutes les naissances (N = 2 073 368) de 19 états américains en 2006 [27]	2*
	Antécédent de DT2 dans la fratrie	- aOR 8,4 [2,1-33,4] - aOR 7,3 [1,9-28]	Deux études : [37] NP3 [42] NP2	3
	Surpoids et obésité	aORs selon IMC <i>versus</i> poids normal : - 25-29,9 : 1,8 [1,6-2,1] - 30-34,9 : 3,2 [2,7-3,9] - ≥ 35 : 4,7 [2,9-7,7]	Méta-analyse [107]	2
Facteurs avec impact moyen sur le risque de DG	SOPK	aOR 2,9 [1,7-5,1] aOR 2,9 [1,7-5,0] aOR 2,4 [2,1-2,9]	Méta-analyse [84] Méta-analyse [85] Large cohorte (N = 92 933) [80]	2
	Antécédents familiaux de DT 2	aOR : de 1,6 [1,4-1,8] à 3,0 [2,5-3,7]	13 études entre 1995 et 2010	2
Facteurs avec impact modéré sur le risque de DG	Origine ethnique amérindienne ou asiatique	Prévalences aux É.-U. (7) : Noires 3,54 ; Hispaniques 3,63 ; Caucasiennes 3,82 ; Amérindiennes 5,13 ; Asiatiques 6,28	Certificats de naissance de 2005 et 2006 de 19 états américains [17]	2*
	Petit poids de naissance	aORs : de 1,2 [1,03-1,4] à 4,2 [1,6-11,5]	9 études entre 1998 et 2010	2
	Petite taille	aORs : de 1,6 [1,2-2,2] à 2,4 [1,4-3,0] pour quantiles inférieurs de taille	12 études entre 1998 et 2010	2
	Grossesses multiples	OR : de 1,12 [1,06-1,18] à 2,2 [1,4-3,6]	4 sur 6 cohortes prospectives	2
Facteur protecteur	Activité physique	Réduction d'environ 50 % du risque pour activité physique régulière avant ou pendant la grossesse	7 études entre 2004 et 2008	2
Facteurs n'augmentant pas le risque	Tabagisme			2
Facteurs probablement non indépendants	Multiparité, prise de poids gestationnelle			
Facteurs encore insuffisamment évaluables ou non quantifiables	Niveau socio-économique, toxiques professionnels, traitements par bêta-mimétiques, traitement par 17 OH progestérone			

DG : diabète gestationnel ; DT2 : diabète de type 2 ; NP : niveau de preuve  
\* : le grade indiqué tient compte de l'ensemble de la littérature et non des seules données de ce tableau, qui sont présentées à titre d'exemple.

#### **I.2.4. Facteurs de risque retenus**

Il n'existe pas de consensus sur les facteurs de risque du DG. Le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français a retenu dans ses recommandations de 2010 [6], les facteurs de risque suivants :

- Age  $\geq$  35 ans
- IMC  $\geq$  25 Kg/m<sup>2</sup>
- Antécédents familiaux de premier degré de diabète
- Antécédents de DG ou d'enfant macrosome.



*II. Grossesse et homeostasie  
du métabolisme des glucides*

## **II.1. Rappel sur l'homéostasie du métabolisme des glucides**

### **II.1.1 Métabolisme des glucides**

Le glucose est le substrat énergétique le plus rapidement utilisable par les cellules de l'organisme. Le taux de glycémie est déterminé par l'équilibre entre le glucose libéré dans le compartiment extracellulaire (apports exogènes, réserves endogènes) et le glucose consommé par les différents tissus de l'organisme [48].

Le glucose ingéré lors d'un repas est absorbé au niveau de l'intestin grêle, puis passe dans le système porte jusqu'au foie où une partie (environ 30%) est captée par les hépatocytes puis métabolisée. Le reste (environ 70%), passe dans la circulation systémique pour être utilisé par des tissus périphériques, essentiellement les muscles [48].

Entre les périodes de repas, des réserves endogènes de glucose permettent de fournir du glucose aux organes si nécessaire. Ces réserves sont essentiellement constituées dans le foie, car il contient du glycogène d'une part, et est capable de produire du glucose par la gluconéogenèse d'autre part. Le glycogène hépatique est une forme de stockage de glucose immédiatement mobilisable en cas de besoin tel un jeûne ou un exercice musculaire important. La gluconéogenèse quant à elle fournit du glucose endogène à partir de substrats non glucidiques que sont le lactate-pyruvate, les acides aminés et le glycérol, généralement lors de jeûne prolongé [48].

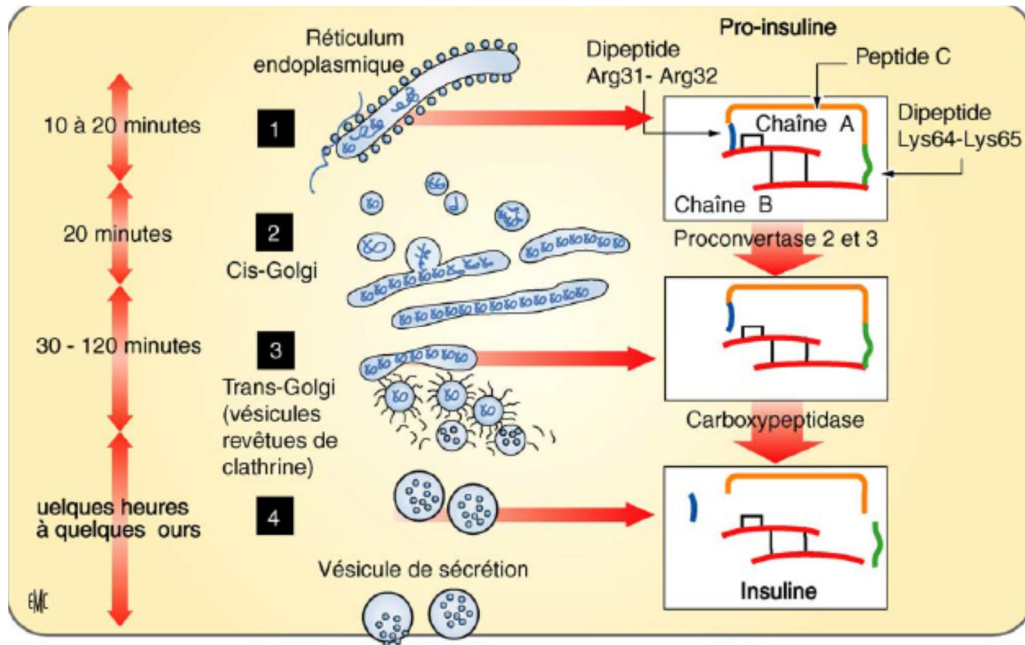
Plusieurs hormones interviennent dans la régulation du métabolisme glucidique. La seule hormone hypoglycémisante est l'insuline, qui stimule la synthèse de glycogène et des lipides, ainsi que le transport de glucose à l'intérieur des cellules. Par ailleurs, elle inhibe la gluconéogenèse et la glycogénolyse

hépatique [48]. Les autres hormones assurant l'homéostasie du métabolisme glucidique sont au nombre de 4, et sont hyperglycémiantes [49]. Il s'agit du glucagon, des catécholamines, de l'hormone de croissance, et des glucocorticoïdes [50]. Le glucagon augmente la production de glucose par le foie par le biais d'une stimulation de la gluconéogenèse et de la glycogénolyse, et en diminuant la production de glycogène. Les catécholamines agissent en stimulant la libération de glycogène hépatique. L'hormone de croissance et l'IGF-1 (insuline-like growth factor) stimulent la production hépatique de glucose et réduit son utilisation périphérique [51]. Finalement, les glucocorticoïdes potentialisent les effets du glucagon et des catécholamines, et entraînent une insulino-résistance.

## **II.1.2 Métabolisme de l'insuline**

### **II.1.2.1. Production de l'insuline (figure 1)**

L'insuline est une hormone polypeptidique sécrétée par les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans du pancréas et libérée en réponse à un apport en glucose [52]. Le gène de l'insuline est situé sur le bras court du chromosome 11. La proinsuline, une molécule précurseur, est produite par le reticulum endoplasmique des cellules Béta des îlots de Langerhans du pancréas. Cette molécule est ensuite clivée en proinsuline, et transportée dans l'appareil de Golgi, où elle est stockée dans des granules sécrétoires. La maturation de ces granules aboutit à l'insuline, peptide composé de 2 chaînes d'acides aminés unies par des ponts disulfures, et à un petit peptide, le C-peptide. L'insuline circule sous forme libre dans le plasma, et possède une courte demi-vie de l'ordre de quelques minutes en raison d'un important effet de premier passage hépatique.



**Figure 1 : Synthèse d'insuline et transport intracellulaire. 1. Début de la traduction :** formation de pré-pro-insuline puis de pro-insuline (clivage du peptide signal) dans la lumière du réticulum endoplasmique. 2. La pro-insuline est transportée dans des vésicules intermédiaires vers le cis-Golgi. 3. La conversion complète a lieu dans le Golgi et les vésicules issues du trans-Golgi. 4. Formation et stockage des vésicules de sécrétions matures contenant les cristaux d'insuline. À droite, maturation de l'insuline. La pro-insuline est clivée au niveau de l'extrémité C terminale de deux dipeptides (Arg31-Arg3 et Lys64-Lys65) par les proconvertases 2 et 3. Une carboxypeptidase hydrolyse ensuite les deux dipeptides pour libérer le peptide C et l'insuline. [53]

### **II.1.2.2. Régulation de l'insulinosécrétion**

Un pancréas humain normal sécrète 40 à 50 unités d'insuline par jour. Certains organes dépendent de l'insuline pour utiliser le glucose, comme le foie, le muscle, et le tissu adipeux. D'autres, au contraire, peuvent assimiler le glucose sans insuline. Il s'agit du cerveau, de la médullaire rénale, de la rétine, et des hématies. Dans ces organes, l'utilisation du glucose est fonction du niveau de glycémie.

La concentration basale d'insuline dans le sang lors de période de jeûne est d'environ 0.4 ng/ml (ou 69 pmol/l). Une dizaine de minutes après l'ingestion d'un repas, on observe une augmentation de la concentration sanguine périphérique d'insuline, qui atteint son pic après environ 30 à 45 minutes. Chez le sujet normal, il est rare que le taux d'insuline s'élève au-delà de 690 pmol/l après un repas. Par la suite, il y a une diminution assez rapide de la glycémie qui revient aux valeurs basales après 90 à 120 minutes environ.

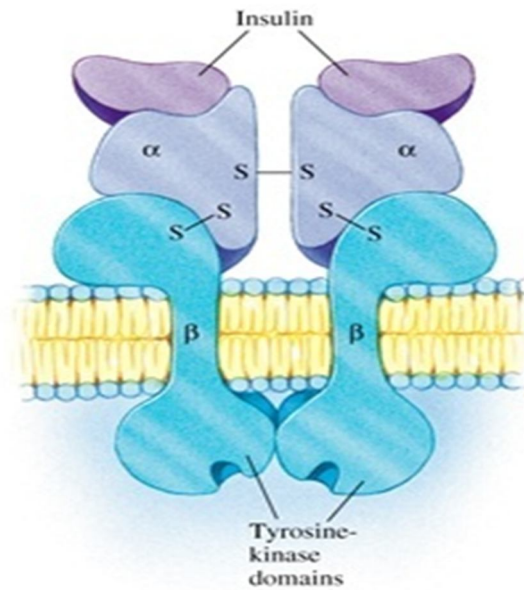
Plusieurs molécules stimulent la sécrétion de l'insuline. Le glucose représente le stimulus principal, mais certains acides aminés (arginine, leucine, lysine) ont aussi un effet stimulant direct. Il existe une sécrétion basale d'insuline (c'est à dire en l'absence de stimuli) en présence d'une glycémie normale, à savoir 4.4-5.6 mmol/l.

Parmi les hormones, l'acétylcholine, le glucagon, l'hormone de croissance, et des hormones gastrointestinales comme le VIP et la gastrine favorisent l'insulinosécrétion. Au contraire, l'adrénaline, la noradrénaline et la somatostatine ont un effet inhibiteur direct sur la sécrétion de l'insuline.

La sécrétion stimulée d'insuline en réponse à une charge alimentaire en glucose est en fait une sécrétion biphasique. En effet, on observe une phase précoce de sécrétion d'insuline, suivie d'une phase de sécrétion retardée si la glycémie reste élevée. Toutefois, si la glycémie reste élevée de façon prolongée (> 24 heures), on observe une phase de désensibilisation réversible des cellules bêta du pancréas en réponse au glucose. Les molécules de glucose pénètrent dans les cellules bêta par diffusion passive, mais facilitée par l'existence d'un transporteur membranaire spécifique appelé glucose transporter-2. Etant donné son affinité moyenne pour le glucose, ce transporteur agit surtout durant les phases d'hyperglycémies.

### **II.1.2.3. Récepteur de l'insuline**

Le récepteur de l'insuline (RI) appartient à la famille des récepteurs de facteurs de croissance qui possèdent une activité tyrosine kinase dans leur domaine intracellulaire. Il constitue le chef de file de la famille des récepteurs formés de quatre sous-unités, dont l'autre membre important est le récepteur de l'IGF1 (insulin-like growth factor de type 1). Le RI est formé de deux chaînes  $\alpha$  extracellulaires reliées par des ponts disulfure à deux chaînes  $\beta$  transmembranaires. On peut considérer le récepteur comme un hétérodimère préassocié dans la membrane (**Figure 2**).



**Figure 2 : Récepteur de l'insuline.**

L'insuline se lie à la sous-unité alpha qui elle active la sous-unité bêta transmembranaire.

Les sous-unités sont reliées entre elles par des ponts disulfures (s-s) [54]

Le récepteur de l'insuline (RI) est codé par un gène unique. Sa synthèse est sujette à un épissage alternatif qui aboutit à un récepteur possédant (forme longue, B) ou non (forme courte, A) une séquence correspondant à l'exon 11 et codant 12 acides aminés à l'extrémité carboxy-terminale de la chaîne  $\alpha$ .

L'expression de ces deux isoformes est différente selon les tissus, le rôle physiologique de cette expression différentielle mal compris. De façon intéressante, l'isoforme A du RI, exprimée majoritairement pendant la vie foetale, serait capable de lier l'IGF2 avec une bonne affinité et représenterait le récepteur de ce facteur de croissance pour les tissus foetaux [55]. Les deux sous-unités  $\beta$  ont chacune un domaine transmembranaire donnant au récepteur une

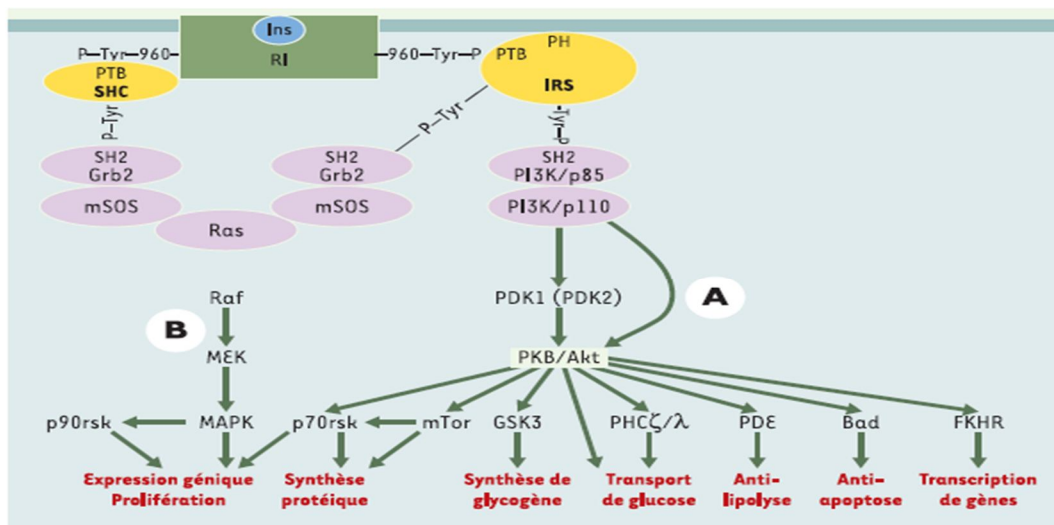
mobilité latérale. En l'absence d'insuline, les sous-unités  $\alpha$  exercent une contrainte inhibitrice et maintiennent le récepteur en configuration inactive. La liaison de l'hormone permet un rapprochement des deux sous-unités  $\beta$  et l'activation du récepteur. Chaque sous-unité  $\beta$  porte un domaine à activité tyrosine kinase intracellulaire possédant une boucle régulatrice qui occlut le site catalytique tyrosine kinase et le maintient à l'état inactif. Lors de l'activation du récepteur, la liaison de l'ATP sur son site consensus permet le dépliement de cette boucle et sa transphosphorylation (c'est-à-dire la phosphorylation d'une sous-unité  $\beta$  par l'autre) sur des résidus tyrosine (résidus 1146, 1150 et 1151). Le domaine tyrosine kinase est alors complètement activé et peut ainsi phosphoryler d'autres tyrosines présentes sur les chaînes  $\beta$ , conduisant à une autophosphorylation du récepteur, mais aussi sur des protéines substrats. La phosphorylation de la tyrosine 960 de la chaîne  $\beta$ , notamment, va jouer un rôle clé dans l'ancrage ultérieur des protéines substrats sur le récepteur; cette phosphorylation n'est toutefois pas toujours mise en évidence [56,57].

L'action de l'insuline au niveau des tissus cibles se fait par l'intermédiaire de récepteurs membranaires [58].

De fait, l'action de l'insuline au niveau des cellules du tissu adipeux, du foie, et des muscles est médiée par l'interaction entre la molécule d'insuline et les récepteurs spécifiques, comme le GLUT 4 [59].

#### **II.1.2.4. Transmission du signal insulinique**

La transmission du signal insulinique dans la cellule met en jeu des modules protéiques de reconnaissance présents sur les protéines substrats et capables de les positionner à proximité du récepteur activé. Au moins 9 substrats intracellulaires communs aux récepteurs de l'insuline et de l'IGF1 ont été identifiés. La première famille, qui compte 4 membres, est celle des IRS (insulin receptor substrate); ses principaux représentants, IRS1 et IRS2, jouent des rôles complémentaires dans la signalisation de l'insuline [60]. L'une des principales voies de la signalisation insulinique est celle de la phosphatidylinositol 3 (PI3) kinase (**Figure 3**). L'effet de l'insuline sur le transport du glucose, qui représente sans doute l'un des effets les mieux étudiés de l'hormone, illustre la complexité du signal de l'insuline. Celle-ci est capable d'induire la translocation, d'un compartiment intracellulaire vers la membrane plasmique, de vésicules contenant les transporteurs GLUT4, présentes dans les cellules musculaires et les adipocytes [61,62]. Ce processus met en jeu, à côté de la voie PI3 kinase, plusieurs autres voies de signalisation complexes.



**Figure 3. Principales voies de signalisation par l'insuline [63]**

Les protéines IRS (insulin receptor substrate) (en jaune) se positionnent au niveau de la face cytosolique de la membrane plasmique par leur domaine PH (domaine d'homologie avec la pleckstrine) qui reconnaît probablement des phospholipides membranaires. Elles positionnent ainsi leur domaine PTB (phosphotyrosine binding), adjacent au domaine PH, en face de la tyrosine 960 du récepteur de l'insuline (RI) (en vert), et se fixent au RI sur la tyrosine 960 phosphorylée par l'intermédiaire de leur domaine PTB. IRS2 va en outre interagir avec le domaine tyrosine-kinase du RI. La moitié carboxy-terminale des protéines IRS se trouve alors à proximité du domaine tyrosine kinase du récepteur, qui phosphoryle des résidus tyrosines spécifiques sur les IRS. Les protéines IRS ainsi phosphorylées sont à leur tour reconnues par les domaines SH2 (src homology 2) de protéines relais (en violet), les principales étant la sous-unité régulatrice de la phosphatidylinositol 3 (PI3) kinase, les protéines adaptatrices Grb2 (growth factor receptor-bound protein 2) et CrkII, la tyrosine-kinase Fyn et la phosphotyrosine phosphatase SHP2 (SH2 domain protein tyrosine phosphatase-2).

**A.** La PI3 kinase est l'une des protéines importantes activées par cette liaison des IRS1 et 2; elle phosphoryle en position 3 les phosphoinositides membranaires, créant ainsi des sites de reconnaissance pour d'autres kinases cellulaires telles que la protéine kinase B (PKB)/Akt ou la PDK1/2 (3-phosphoinositide-dependent protein kinase 1/2). La PKB activée par phosphorylation va à son tour phosphoryler et activer d'autres relais intracellulaires impliqués en priorité dans les effets métaboliques de l'hormone. La phosphorylation de la glycogène synthase 3 kinase (GSK3) favorise la

synthèse de glycogène. Celle de la kinase p70rsk et du facteur 4E-BP1 (4E binding protein 1), via la kinase mTOR (mammalian target of rapamycin), participe à l'action de l'insuline sur la synthèse protéique en augmentant le niveau général de traduction. La voie PI3 kinase/PKB intervient également dans le contrôle négatif de l'expression génique: en phosphorylant les facteurs de transcription de la famille Forkhead, tels que FKHR, elle permet leur rétention dans le cytosol et les empêche d'activer, au niveau nucléaire, leurs gènes cibles tels que celui de l'enzyme clé de la néoglucogenèse, la phosphoénolpyruvate carboxykinase. Toujours par la voie PKB, l'insuline exerce un effet anti-apoptotique en phosphorylant et inhibant le facteur pro-apoptotique Bad [60]

**B.** Au départ du récepteur de l'insuline, deux voies aboutissent à l'activation de la voie MAP kinase: via les protéines IRS, la liaison de l'adaptateur Grb2 sur des phosphotyrosines spécifiques permet d'activer le facteur d'échange nucléotidique SOS (son of sevenless) qui active la petite protéine G Ras dans la membrane plasmique en stimulant l'échange du GDP contre le GTP. Ras active la kinase Raf, qui phosphoryle alors et active la MAP kinase kinase (MEK) responsable de l'activation par phosphorylation des deux MAP kinases, ERK1 et 2 (extracellular signal-regulated kinase). Celles-ci vont activer la kinase p90rsk impliquée dans la synthèse protéique et vont entrer dans le noyau afin de phosphoryler et activer des facteurs de transcription tels que p62TCF impliqués dans la prolifération et la différenciation cellulaire. Une deuxième possibilité de mise en route de la voie MAP kinase (à gauche sur la figure) part du récepteur de l'insuline qui recrute sur la tyrosine 960 les protéines adaptatrices de la famille SHC (src homologous and collagen protein) (en jaune), elles-mêmes reconnues par la protéine Grb2 activant la voie Ras [63].

### **II.1.2.5. Effets métaboliques de l'insuline**

L'effet métabolique principal de l'insuline est de promouvoir le stockage des nutriments ingérés. Les principaux tissus bénéficiant de cette hormone sont le foie, le tissu adipeux et le muscle.

Le foie est le premier organe qu'atteint l'insuline par la circulation sanguine. A ce niveau cette hormone induit un phénomène anabolique, puisqu'elle stimule la production de glycogène et inhibant simultanément sa dégradation par le biais d'une modulation enzymatique du cycle de synthèse. On assiste aussi en présence d'insuline à une augmentation de synthèse de protéines, de triglycérides et de VLDL par le foie. La gluconéogenèse est inhibée et la glycolyse est accrue.

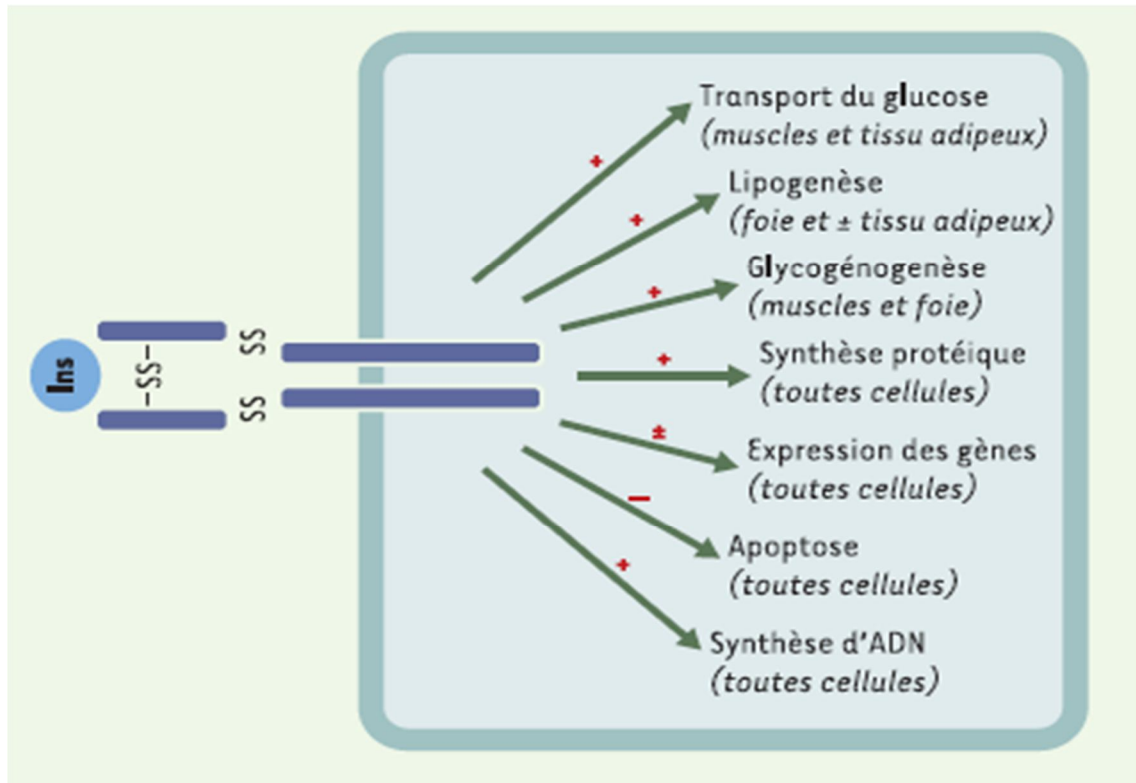
En augmentant le transport des acides aminés et la fonction ribosomale, l'insuline stimule la synthèse protéique du muscle. De plus, la synthèse de glycogène est accrue pour palier aux dépenses musculaires. Bien que ce tissu stocke environ 600 gr de glycogène (chez un individu de 70 kg), cette source d'énergie ne peut être utilisée directement en raison du manque de glucose-6-phosphatase, et doit donc transiter par le foie pour le transformer en glucose via le lactate.

Le tissu adipeux, ou graisse, est le mode de stockage d'énergie le plus efficace, car il fournit 9 kcal par gramme de tissu. Au niveau de ce tissu, l'insuline augmente la formation de triglycérides dans l'adipocyte par l'intermédiaire de plusieurs mécanismes. Premièrement, la lipoprotéine-lipase est activée, ce qui a pour conséquence une hydrolyse des triglycérides attachés aux lipoprotéines

circulantes. Deuxièmement, en augmentant le transport de glucose vers les adipocytes, l'insuline permet une meilleure utilisation de  $\alpha$ -glycérol phosphate, une substance importante dans l'estérification des acides gras libres en triglycérides. Finalement, l'insuline empêche la lipolyse intracellulaire en inhibant la lipoprotéine-lipase intracellulaire.

L'insuline agit donc sur le foie, les muscles et les tissus adipeux (**figure 4**) [61] en :

- Augmentant la captation du glucose par les tissus insulinosensibles.
- Stimulant la synthèse de glycogène hépatique et musculaire.
- Inhibant la glycogénolyse et la néoglucogenèse
- Favorisant le stockage des triglycérides dans les adipocytes en augmentant leur synthèse et inhibant la lipolyse ;
- Stimulant le transport des acides aminés et la synthèse protéique [52].



**Figure 4. Effets pléiotropes de l'insuline.**

En se fixant sur son récepteur spécifique, l'insuline exerce ses effets dans de nombreux tissus, ses trois principaux tissus cibles étant le foie, le tissu adipeux et les muscles [61].

### **II.1.2.6. Contrôle négatif du signal de l'insuline**

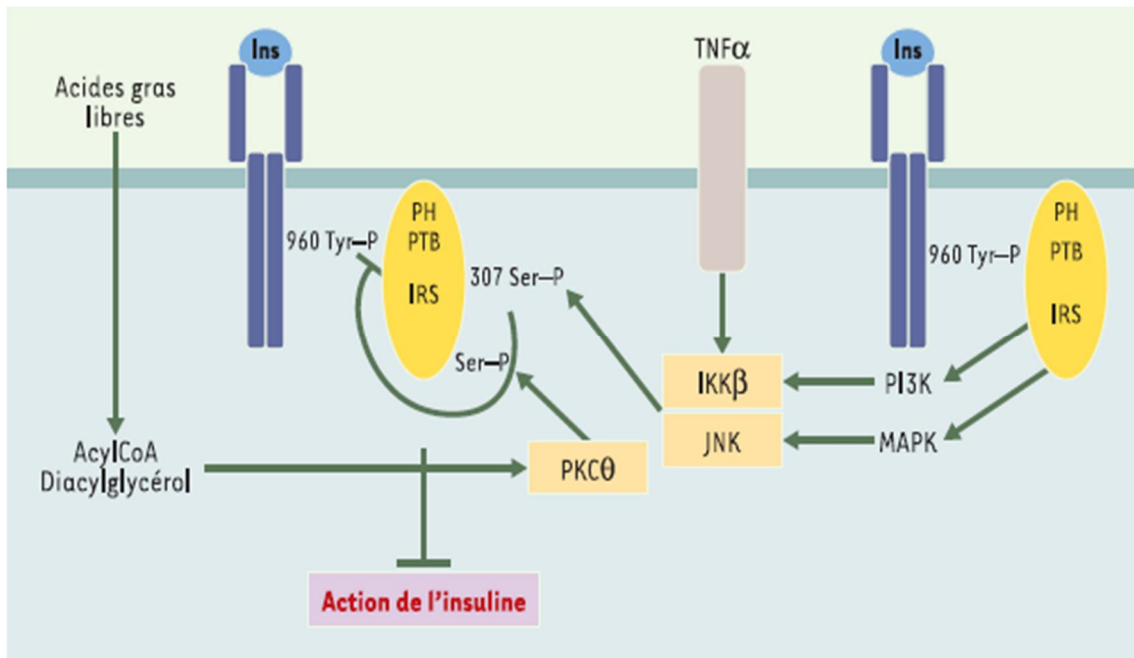
La fin du signal insuline implique la dégradation de l'hormone après internalisation des complexes insuline-récepteur dans les endosomes. La majorité des récepteurs est recyclée au niveau de la membrane, tandis que d'autres sont dégradés. Dans les conditions physiologiques, les récepteurs nouvellement synthétisés permettent de restaurer un nombre normal de récepteurs sur la cellule. En présence d'un hyperinsulinisme persistant, en revanche, les cycles d'internalisation/recyclage peuvent aboutir à une diminution du nombre de récepteurs à la surface, processus de down regulation participant de façon secondaire à l'installation d'un phénomène de résistance à l'insuline [63].

La déphosphorylation des résidus tyrosine du récepteur et des protéines IRS requiert des tyrosine phosphatases (PTPases) : les phosphatases PTP1B, cytosoliques, et LAR (leukocyte common antigen-related molecule), membranaires, ont été impliquées dans ces processus, notamment PTP1B, présente sur les récepteurs intracellulaires en cours d'endocytose [56]. Une augmentation de l'activité PTPase dans les muscles des patients diabétiques a été observée, qui participerait à la résistance de ces tissus à l'insuline. Des inhibiteurs de ces enzymes apparaissent ainsi constituer des outils thérapeutiques prometteurs [63].

### **II.1.2.7. Résistance à l'insuline**

La phosphorylation des résidus sérine ou thréonine semble jouer, vis-à-vis du récepteur et des protéines IRS, un rôle antagoniste de celui de la phosphorylation des seuls résidus tyrosine, intervenant probablement de façon majeure dans les mécanismes de résistance à l'insuline. Cette phosphorylation des résidus sérine ou thréonine permettrait de mettre fin à l'activation physiologique du récepteur, son exacerbation en pathologie ayant en revanche un rôle délétère induisant une résistance à l'hormone. Plusieurs études se sont récemment intéressées à la phosphorylation sur Ser/Thr des protéines IRS1 et 2, qui découplerait ces protéines du récepteur et arrêterait la transduction du signal insuline [57]. De nombreux signaux sont capables d'induire cette phosphorylation, tels les acides gras libres, le diacylglycérol, les acyl- CoA et le glucose, mais également des cytokines inflammatoires comme le TNF (tumor necrosis factor)  $\alpha$  l'IL (interleukine) 1 $\beta$  et même l'insuline, tous agents responsables de résistance à l'insuline (**figure 5**).

Ainsi dans les situations pathologiques de résistance à l'insuline, le tissu adipeux joue un rôle important en raison de l'action des adipocytokines et des acides gras libres qu'il sécrète, qui vont bloquer la transmission du signal en différents points, notamment au niveau des protéines IRS jouant un rôle central dans l'activation, mais aussi dans l'inhibition des signaux hormonaux [63].



**Figure 5 :Inhibition du signal insuline par phosphorylation sur Ser/Thr des protéines IRS.**

Cette phosphorylation peut résulter d'un rétrocontrôle du signal insuline, ou de l'action d'autres agents comme le  $\text{TNF}\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ ) et les acides gras libres, mais aussi de l'IL (interleukine)  $1\beta$ , et même l'insuline. La kinase  $\text{IKK}\beta$  (inhibitor of nuclear factor  $\kappa\text{B}$  kinase), la MAP-kinase et surtout la Jun kinase (JNK) sont capables d'effectuer de telles phosphorylations. En phosphorylant la sérine 307 de l'IRS1 murin, la JNK empêche l'interaction du PTB de IRS1/2 avec la tyrosine 960 phosphorylée du RI et donc la transmission du signal insulinaire. Cette kinase est activée par l'insuline et par le  $\text{TNF}\alpha$ . Par ailleurs, l'élévation des acides gras libres et l'accumulation de diacylglycérol et d'acylCoA pourraient conduire à une activation de la  $\text{PKC}\theta$  et à une phosphorylation de l'IRS1 sur Ser/Thr. [63]

## **II.2. Modifications du métabolisme du glucose lors de la grossesse normale**

### **II.2.1 Métabolisme énergétique au cours de la grossesse**

Le glucose est le principal nutriment acheminé au fœtus via le placenta, ce qui requiert une adaptation du métabolisme glucidique maternel en vue d'assurer les besoins élevés en glucose du fœtus [64]. D'importants changements physiologiques se produisent chez la femme enceinte. Ceux-ci sont directement liés à la croissance des compartiments placentaire et utérin, au développement du fœtus et à la préparation de l'organisme à la période post-gestationnelle [64]. Ainsi, le métabolisme basal et énergétique de la mère évoluent tout au long de la grossesse, afin d'assurer un apport énergétique et nutritionnel adapté pour suppléer aux besoins du fœtus et du placenta en croissance [65].

La grossesse se présente donc comme une situation d'accélération métabolique avec une première phase anabolique, puis une deuxième phase catabolique dont la finalité est d'assurer le flux énergétique nécessaire à la croissance du fœtus.

Dans les premières semaines de la grossesse et afin d'assurer les besoins nutritionnels du fœtus, la femme enceinte est soumise à des bouleversements métaboliques et hormonaux contribuant à favoriser la mise en réserve de glycogène et des lipides lors du 1<sup>er</sup> trimestre (anabolisme facilité) [66]. Au cours de cette phase, la production hépatique de glucose se situe globalement dans les valeurs normales. Toutefois, une étude récente a montré que lors de grossesse normale (non obèse, non diabétique), on assiste à une diminution de la glycémie plasmatique durant cette phase [67]. On pense que ceci résulte d'interactions hormonales et métaboliques indépendantes de la consommation

foetoplacentaire. Par ailleurs, la sensibilité à l'insuline est légèrement augmentée : l'élévation de la consommation périphérique du glucose entraîne une diminution progressive de 10 à 15 % de la glycémie à jeun maternelle, qui atteint son nadir vers la 17<sup>ème</sup> semaine, et l'apparition d'une cétose de jeûne [66]. Il en résulte que la tolérance au glucose et la sensibilité à l'insuline ne sont pas changées et le métabolisme anabolique prédomine, ce qui favorise le stockage lipidique dans les tissus maternels [68].

A partir du second trimestre de grossesse, le métabolisme est inversé et passe en phase catabolisante associée à un état de résistance à l'insuline, ce qui va favoriser la mobilisation des graisses et leur transfert vers le fœtus, répondant ainsi à la forte demande énergétique qui résulte de la croissance fœtale [65]. En effet chez la femme enceinte, les niveaux plasmatiques des hormones maternelles et de certaines adipokines et adipocytokines sont modifiés. Il en résulte une altération de la voie de signalisation de l'insuline avec apparition d'une insulino-résistance maternelle physiologique en particulier en phase post prandiale [68]. La glycémie post-charge en glucose augmente progressivement, en fonction de l'insulino-résistance [66].

### **II.2.2. Sécrétion insulinique et insulino-résistance**

La grossesse se caractérise par des modifications fonctionnelles de l'insulinosécrétion, par des modifications structurales des îlots de Langerhans ainsi que par une insulino-résistance. Par ailleurs, il a été démontré l'implication d'hormones et autres facteurs modulant la sécrétion insulinique et favorisant l'insulino-résistance [69].

### **II.2.2.1. Anomalies fonctionnelles de l'insulinosécrétion [69]**

#### **➤ Anomalies de l'insulinémie à jeun**

Durant la période initiale (premier trimestre) de la grossesse, la tolérance au glucose est normale, et la sensibilité périphérique à l'insuline du tissu musculaire de même que la production de glucose par le foie sont dans les limites de la norme. Toutefois, on observe une sécrétion d'insuline plus importante lors d'une charge orale en glucose. Bien que l'on n'en connaisse pas la cause, cette augmentation de l'insulinosécrétion participe avec les autres hormones comme la progestérone, les oestrogènes et le cortisol, à une lipogenèse et un stockage de graisses. Plus tard dans la grossesse, les taux d'insulinémie basale et post prandiale augmentent, et vont jusqu'à tripler lors du troisième trimestre [69].

#### **➤ Anomalies dynamiques de l'insulinosécrétion**

L'hyperinsulinisme est réactionnel, prédominant en situation post prandiale. Il est également réversible [69]. Après une hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO), les insulinémies des femmes enceintes sont plus élevées qu'en dehors de la grossesse et la réponse insulinique par unité de stimulus glycémique (index insulinique) est significativement plus importante chez les femmes avec tolérance glucidique normale [70]. Plusieurs études ont également montré que chez les femmes enceintes normales, le pic plasmatique d'insuline au cours d'HGPO apparaît précocement et que pendant l'hyperglycémie provoquée par voie intraveineuse (HPIV), la première phase de sécrétion insulinique (pic précoce) est plus importante [69].

### **II.2.2.2. Modifications structurales des ilots de Langerhans**

Pour s'adapter à l'augmentation de l'insulinosécrétion au cours de la grossesse, les ilots de Langerhans subissent des modifications structurales et fonctionnelles: les cellules  $\beta$  sont hypertrophiées et hyperplasiées. Ainsi, la sensibilité des cellules  $\beta$  change parallèlement à la croissance de l'unité foetoplacentaire et à l'élévation des  $\beta$ -HCG, prolactine, cortisol et progestérone [68].

### **II.2.2.3. Insulinorésistance**

Malgré l'insulinosécrétion marquée, la glycémie reste quasiment normale, ce qui indique un certain degré d'insulinorésistance. En effet, l'insulinorésistance hépatique et musculaire est un phénomène physiologique qui au cours de la grossesse, permet le maintien d'un flux de nutriments, majoritairement du glucose, des acides gras libres, des corps cétoniques et des acides aminés, de la mère vers le fœtus. L'utilisation du test de tolérance au glucose par voie intraveineuse et du clamp hyperinsulinémique euglycémique a permis de mettre en évidence une diminution de 40 à 70 % de la sensibilité à l'insuline chez les femmes enceintes [69].

La grossesse est ainsi marquée par l'apparition d'une insulinorésistance au début du deuxième trimestre qui s'accroît progressivement au cours du troisième trimestre. Cette insulinorésistance pourrait résulter de la combinaison d'une augmentation de la masse adipeuse maternelle et d'un effet « anti-insulinique » des hormones produites par le placenta (progestérone, human placental lactogene, prolactine, cortisol et leptine) [71].

Dans tous les cas, l'insulinorésistance est progressive au cours de la grossesse et réversible [69].

## **II.2.3. Facteurs modulant la sécrétion insulinique et favorisant l'insulinorésistance**

### **II.2.3.1. Hormones et adipokines**

La production d'hormones au cours de la grossesse débute avec l'implantation du trophoblaste. Ces hormones modifient immédiatement le métabolisme des nutriments pour donner en priorité les produits métaboliques au fœtus en croissance. Un mécanisme de stockage doit être initié rapidement au cours de la grossesse pour empêcher la mère de souffrir d'hypoglycémies délétères entre les deux repas, car ses réserves continuent à être utilisées par son fœtus en gestation. L'homéostasie glucidique de la mère est maintenue par une interaction délicate entre les hormones maternelles destinées à augmenter le stockage des graisses, à diminuer les dépenses énergétiques et à retarder la clairance du glucose. Ainsi les hormones maternelles placentaires et pituitaires (prolactine, lactogène placentaire, hormone de croissance placentaire, estrogènes, progestérone, glucocorticoïdes) d'une part, et les adipokines (leptine, adiponectine, résistine) d'autre part, dont les niveaux changent au cours de la grossesse, ont un fort impact sur la physiologie de la mère (**figure 6**) [68].

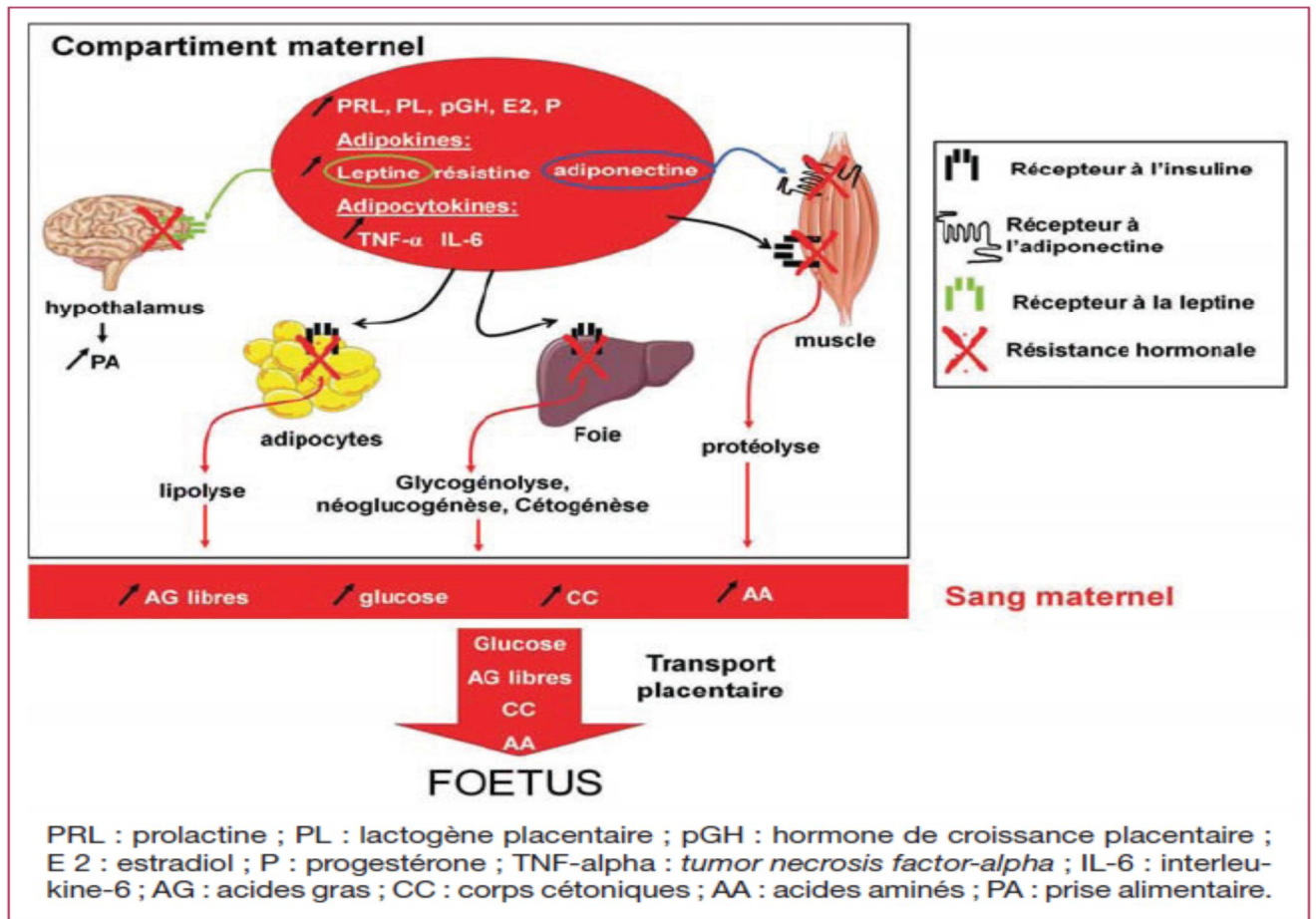


Figure 6: Adaptation métabolique maternelle. [68]

- **Les hormones lactogéniques** : (le lactogène placentaire, la prolactine et l'hormone de croissance placentaire humaine), sont considérées comme des facteurs dominants dans la mise en place de la résistance à l'insuline chez la femme enceinte. Des études cliniques ont démontré que des taux sériques de prolactine élevés ou des infusions de lactogène placentaire chez l'humain, conduisent à un état de résistance à l'insuline et à une hyperinsulinémie [72].

- **L'hormone de croissance** : Des souris transgéniques surexprimant l'hormone de croissance placentaire humaine ont également des taux d'insuline plasmatiques élevés, en raison d'une perte de sensibilité à l'insuline. Il a été démontré que l'hormone de croissance placentaire humaine agit en augmentant l'expression de la sous-unité p85 $\alpha$  de l'enzyme phosphatidylinositol 3-kinases (PI3K) qui, à des taux excessifs, se complexe avec l'insulin-receptor substrate-1 (IRS1) et empêche l'activation de la PI3K, limitant ainsi la voie insulinique et la translocation de GLUT4 à la membrane des cellules musculaires [68].
- **L'estradiol** : Il intervient dans l'instauration de la résistance à l'insuline maternelle. Ainsi, in vivo, chez des rattes, une forte concentration d'estradiol favorise la résistance à l'insuline en réprimant, notamment, l'expression du transporteur au glucose GLUT4 dans les muscles squelettiques et le tissu adipeux [68].
- **La leptine** : Est une hormone produite par le tissu adipeux. De nombreux travaux suggèrent une production placentaire dominante pendant la grossesse, puisque, une augmentation de leptine d'environ 30 % au premier trimestre est antérieure à la prise de poids maternelle, celle-ci n'étant nettement marquée qu'au troisième trimestre. De plus, les niveaux de leptine circulante chutent après l'accouchement. Les hormones maternelles, telles la prolactine, la progestérone ou la leptine elle-même, sont des candidats majeurs dans l'altération de la voie de signalisation de la leptine pendant la gestation [73].
- **L'adiponectine**, hormone libérée par le tissu adipeux, est largement reconnue pour ses fonctions régulatrices de la sensibilité à l'insuline et de l'homéostasie glucidique. En effet, une grande majorité d'études ont démontré la diminution

d'ARN messager d'adiponectine dans le tissu adipeux blanc et d'adiponectine dans le sérum de femmes enceintes [74]. Cependant, une étude a rapporté des niveaux d'adiponectine supérieurs chez 80 femmes enceintes, sans différence significative entre les trimestres. Que l'effet observé résulte d'une diminution des niveaux d'adiponectine ou d'un état de résistance à celle-ci, les études convergent toutes vers un même consensus reconnaissant la perte d'action de l'adiponectine comme régulateur négatif de l'action de l'insuline sur son récepteur, ainsi que comme inhibiteur du transport placentaire des acides aminés [73].

De même, il est supposé que les estrogènes, les hormones lactogènes, les glucocorticoïdes, ou encore le tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) et l'interleukine (IL)-6 dont les niveaux augmentent tout au long de la grossesse, pourraient affecter les taux d'adiponectine [68].

- **La résistine**, une autre adipokine libérée par les adipocytes, dont les niveaux augmentent aux deuxième et troisième trimestres de gestation, pourrait constituer un facteur supplémentaire jouant un rôle dans l'installation de la résistance à l'insuline pendant la grossesse [73].
- **Le TNF-  $\alpha$**  : L'augmentation des niveaux circulants de TNF- $\alpha$  chez les femmes enceintes est fortement soupçonnée d'être un facteur déterminant dans la mise en place de la résistance à l'insuline, notamment via son effet répressif sur l'expression et la sécrétion d'adiponectine. Plusieurs études démontrent une relation causale entre l'élévation progressive au cours de la grossesse des taux plasmatiques et adipocytaires de cytokines, telles TNF-  $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ,  $\alpha$ -1-proteinase inhibitor (API-1) et monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), et l'état de résistance à l'insuline observé chez l'humain et le rat [68].

Le TNF- $\alpha$ , dont l'origine est adipocytaire et majoritairement placentaire au cours de la grossesse, suscite un grand intérêt quand à son action sur la sensibilité tissulaire à l'insuline. Au troisième trimestre de grossesse, une corrélation négative a été établie entre les niveaux de TNF-  $\alpha$  circulants et la sensibilité à l'insuline. Le TNF-  $\alpha$  agirait directement en altérant la voie de signalisation insulinique dans les tissus cibles périphériques [68].

### **II.2.3.2. Mécanismes moléculaires**

La perte de sensibilité à l'insuline induite par intervention des hormones maternelles, des adipokines, ou d'autres facteurs inflammatoires, peut être due à divers mécanismes moléculaires conduisant à l'altération de la voie de signalisation insulinique. Les mécanismes induits reposent, majoritairement, sur une diminution de la phosphorylation en tyrosine du récepteur à l'insuline, ou de ses substrats IRS1/2, une augmentation de la phosphorylation d'IRS1 en sérine, une diminution d'expression de récepteur à l'insuline et d'IRS1 au niveau des tissus périphériques, une augmentation d'expression de la sous-unité régulatrice p85 $\alpha$  de la PI3K bloquant ainsi la voie de signalisation activée par l'insuline, une diminution d'expression de GLUT4 dans le tissu adipeux et une diminution d'expression des récepteurs Peroxisome proliferator-activated receptors gamma (PPAR- $\gamma$ ) dans le tissu adipeux abdominal [68].

-De nombreuses études ont permis l'identification des voies de signalisation déclenchées par **les hormones lactogéniques** qui sont directement impliquées dans la prolifération et la survie des cellules  $\beta$ , conduisant à l'expansion compensatoire observée durant la gestation. En effet, la prolactine et le lactogène placentaire, dont les niveaux augmentent au cours de la grossesse, tant

chez l'homme que chez les rongeurs, sont largement reconnus pour leur propriété proliférative et leur action stimulante sur la sécrétion d'insuline, via l'activation d'un récepteur commun [75].

-Une augmentation de **sérotonine** et des **enzymes tryptophane hydroxylase Tph1 et Tph2**, impliquées dans sa biosynthèse, a été observée dans les îlots pancréatiques de souris gestantes. Le profil d'expression corrèle avec la cinétique d'expansion de la masse des cellules  $\beta$ , qui atteint un pic maximal entre le 12 et 14 e jour de gestation [76]. Il a été démontré que la régulation de la voie de bio synthèse et la sécrétion de sérotonine par les cellules  $\beta$  - pancréatiques est régie par les hormones lactogéniques, dans le but de stimuler la réplication cellulaire par une voie autocrine/paracrine.

-Une autre cible des hormones lactogéniques est le **facteur de transcription Forkhead box protein M1 (FoxM1)**, dont les niveaux d'expression sont augmentés dans les îlots de souris gestantes. Les souris invalidées pour FoxM1 ont une masse de cellules  $\beta$  réduite et, en condition de gestation, les taux de prolifération des cellules  $\beta$  ne sont pas augmentés, déclenchant ainsi le développement d'un DG [77].

-**L'estradiol**, dont les niveaux sont croissants au cours de la gestation, participe également à l'expansion compensatoire des cellules  $\beta$ , ce qui est renforcé par les travaux montrant le rôle proliférateur et anti-apoptotique de l'estradiol sur des îlots de rats in vitro et in vivo. Dans les îlots pancréatiques en culture, les oestrogènes ont également été démontrés pour réguler l'expression de c-Met, le récepteur du facteur mitogénique, anti-apoptotique et insulino-tropique

hepatocyte growth factor (HGF). Une augmentation des niveaux circulants de HGF a été mesurée chez des femmes enceintes [78].

-Enfin, d'autres facteurs, tels les **lipides**, ont été proposés pour contribuer aux processus adaptatifs des cellules  $\beta$  pendant la gestation. En effet, la quantité de lipides circulants est augmentée au cours de la grossesse, et l'exposition d'îlots pancréatiques in vitro à certains acides gras potentialise la prolifération des cellules  $\beta$  et la sécrétion d'insuline [79].

-En parallèle de l'hyperplasie des cellules  $\beta$ , la sécrétion d'insuline est, elle aussi, augmentée au cours de la grossesse. Plusieurs changements, dont une augmentation de l'activité des enzymes glucokinase et hexokinase et une augmentation de l'expression du transporteur au glucose GLUT2 qui agissent comme senseurs de la glycémie, ont été observés dans les îlots pancréatiques de rattes gestantes [68].

Bien que les mécanismes ne soient que partiellement identifiés, la potentialisation des voies impliquées dans le métabolisme glucidique dans les îlots au cours de la gestation, suggère que l'augmentation de la sécrétion d'insuline observée pendant la grossesse ne résulte pas exclusivement de l'augmentation de la masse des cellules  $\beta$  [68].

**Au total**, La conjugaison des deux phénomènes, l'insulinorésistance et l'hyperinsulinisme compensatoire, aboutit à maintenir la tolérance au glucose dans les limites de la normale, bien que légèrement moins bonne que chez la femme non enceinte, tout en garantissant au fœtus des substrats énergétiques en suffisance. En effet, 50 % du glucose circulant maternel est redirigé et donné au fœtus, ce qui explique que l'homéostasie glucidique soit maintenue chez la

femme enceinte malgré la résistance à l'insuline. Afin de maximiser la quantité de glucose circulant disponible pour le fœtus, la production hépatique de glucose est augmentée de 30 % chez les femmes enceintes. En réponse à l'augmentation du flux glucidique, la sécrétion d'insuline augmente de 200 à 250 % chez la mère [74]. Par ailleurs, l'imperméabilité du placenta à l'insuline implique que la production fœtale de cette hormone commence très tôt dans la vie intra-utérine, autour de la 14<sup>e</sup> semaine de gestation [68].



*III. Physiopathologie  
du DG*

D'un point de vue physiopathologique, le DG résulte d'une réponse insulinique insuffisante suite à une charge glucidique, d'une résistance excessive à l'action de l'insuline, ou des deux phénomènes à la fois [80]. La physiopathologie du DG reste cependant controversée. Le DG pourrait soit refléter une prédisposition au diabète de type 2 sous l'influence du stress métabolique qu'est la grossesse, soit représenter la manifestation extrême des modifications métaboliques observées lors de la grossesse. En effet, il faut rappeler que la sensibilité à l'insuline diminue durant la grossesse de 30 à 60%, qu'il ait ou pas développement ultérieure de DG. Un DG surviendrait donc si l'organisme ne peut faire face au stress métabolique de la grossesse à cause d'une adaptation insuffisante des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans [81].

### **III.1. Résistance à l'insuline**

Le mécanisme de l'insulinorésistance dans le DG est à l'heure actuelle mal connu [82]. De fait, il existe au cours de la grossesse normale une sécrétion élevée d'hormones ayant une activité antagoniste de l'insuline, comme l'hormone placentaire lactogène, la prolactine, le cortisol et l'hormone de croissance placentaire. Quant à l'action de l'insuline au niveau des récepteurs membranaires (ou post récepteurs), il n'existe pas à l'heure actuelle de consensus à propos d'anomalies clairement en rapport avec le DG. L'observation d'un transport du glucose stimulé par l'insuline plus altéré chez les femmes enceintes atteintes d'un DG que chez lors de grossesse sans DG est toutefois importante [83]. En effet, il s'agit vraisemblablement d'une réduction de près de la moitié de GLUT 4 (le principal transporteur de glucose insulino-dépendant pour les cellules musculaires et adipeuses) qui donnerait une base moléculaire à la physiopathologie du DG.

Une diminution de la phosphorylation de la tyrosine de la sous unité  $\beta$  du récepteur à l'insuline fait partie de ces anomalies du transport du glucose chez les femmes atteintes de DG [84].

### **III.2. Trouble de la sécrétion pancréatique**

Alors que la sécrétion d'insuline augmente de façon graduelle durant la grossesse [85]. L'insulinémie n'est pas diminuée chez les femmes atteintes d'un DG. Au contraire, on observe parfois des taux plus élevés que lors de grossesse sans DG. Toutefois on note chez les femmes avec DG des anomalies de la sécrétion insulinaire lors d'une charge en glucose, se situant essentiellement dans la phase précoce de la sécrétion d'insuline (réponse moins importante) [81], ainsi qu'une perte occasionnelle des oscillations de la sécrétion hormonales (« perte de la pulsativité »). Ces anomalies de sécrétion hormonale peuvent persister en post-partum et représenter un risque de développement ultérieur de diabète de type 2.

### **III.3. Auto-immunité**

Cette hypothèse est supportée par la présence de certains auto-anticorps au cours de grossesse avec DG. Ainsi, on peut observer des anticorps anti-ilôts ou antiinsuline.

Toutefois, la prévalence de ces anticorps, notamment ceux dirigés contre les ilôts de Langerhans, n'est que de 2 à 3 % [86] et les femmes chez qui ces anticorps sont présents sont à risque élevé de diabète de type 1. Une autre interprétation serait qu'il s'agit d'un diabète de type 1 dont le début coïncide avec la grossesse.

### **III.4. Autres hypothèses**

Des altérations du génome mitochondrial ont été associées à de nombreuses maladies. Une étude cas-contrôle a récemment cherché à mettre en évidence des mutations du génome mitochondrial dans une population de DG [87]. Ainsi, une mutation hétéroplasmique en position 3398 est trouvée chez 2.9% des femmes atteintes de DG alors qu'on ne retrouve pas de mutations chez les contrôles. Bien que la signification exacte de cette mutation reste encore à définir, cette observation suggère que les altérations du DNA mitochondrial contribuent au développement de certains DG.

**Au total**, quelque soit les mécanismes physiopathologiques du DG, l'imperméabilité du placenta à l'insuline implique que la production fœtale de cette hormone commence très tôt dans la vie intra-utérine, autour de la 14<sup>ème</sup> semaine de gestation. Par ailleurs, cette sécrétion est réglée par l'insulinémie maternelle. L'hyperglycémie maternelle est associée ainsi à une hyperglycémie fœtale et à une sur-stimulation du pancréas, une hypertrophie des cellules des îlots et une hyperplasie des cellules bêta qui amènent à une hyperinsulinémie fœtal. Cet enchaînement permettrait d'expliquer certaines complications fœtales du DG [85,88].



*IV. Complications  
du diabete gestationnel*

## **IV.1. Complications à court terme**

### **IV.1.1. Complications fœtales et néonatales**

Le placenta est l'interface entre la circulation foetale et maternelle. Il joue donc un rôle important dans la protection du fœtus contre les altérations métaboliques maternelles liées au DG. De fait, il a été montré que le transport et le métabolisme placentaire du glucose était altéré en présence de DG, ce qui expliquerait en partie les complications possibles pour le fœtus. De plus, des altérations de molécules d'adhésion jonctionnelles placentaires jouent vraisemblablement un rôle dans l'altération de la barrière placentaire. Ainsi, de nombreuses études ont rapporté que les nouveau-nés de mère ayant un DG non contrôlé étaient exposés à un risque significativement plus élevé (multiplié par 3 ou 9, selon les études) de morbidité et mortalité en période néonatale [89].

En effet, Il existe plusieurs complications pour le fœtus en présence de DG, bien que celles-ci soient surtout évidentes lorsque l'hyperglycémie est sévère [90].

#### **IV.1.1.1. Malformations congénitales**

Un mauvais contrôle glycémique chez les mères en période périconceptionnelle entraîne un risque malformatif chez le fœtus, particulièrement en cas de diabète préexistant (le taux en est équivalent en cas de diabète de type 1 comme de type 2). Ce risque est évalué, suivant les études, être de 2 à 10 fois supérieur à la population générale, et corrélé au taux sanguin de glucose maternel. Le risque semble moindre en cas de diabète exclusivement relié à la grossesse, suggérant à nouveau les risques d'un diabète de type 2 sous-diagnostiqué avant la grossesse [91]. C'est donc l'apparition tardive, après la

période d'embryogenèse, du déséquilibre glucidique qui peut expliquer l'absence d'effet tératogène. Les malformations décrites peuvent toucher l'ensemble des organes [91].

- les reins avec une hydronéphrose, une agénésie rénale et une duplication urétérale ;
- le système cardiovasculaire avec l'artère ombilicale unique, les défauts septaux, la transposition des gros vaisseaux et la coarctation de l'aorte ;
- le système nerveux central avec, l'anencéphalie, la dysplasie caudale et le spina bifida ;
- le système gastro-intestinal avec l'atrésie duodénal et le microcolon gauche.

L'étude DIAGEST n'a pas retrouvé de différence significative malformations congénitales chez la population atteinte de DG et dans la population non atteinte [92].

Cependant, une très large étude, sur 145 196 femmes a montré qu'il existe un taux de malformation significativement plus important chez les femmes avec un DG (6,1%) et chez les femmes traitées par diététique et insuline (4,5%), que chez les femmes sans diabète (1,5%). Les femmes avec un diabète prégestationnel et les femmes avec un DG traitées par insuline, ont 3 à 4 fois plus de risque d'avoir des malformations infantiles que les femmes sans DG [93].

#### IV.1.1.2. Macrosomie fœtale

La HAS définit un nouveau-né macrosome ayant un poids de naissance  $> 4\,000$  g ou un poids de naissance  $\geq 90^{\text{e}}$  percentile en tenant compte du sexe et de l'âge gestationnel. Le risque de macrosomie en cas de DG est estimé entre 15% et 30% [14].

L'étude prospective multicentrique, internationale (9 pays, 15 centres) HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome), incluant plus de 23 000 patientes non traitées, a montré une association continue entre l'augmentation de la glycémie maternelle (à jeun, à une et deux heures après un test HGPO à 75 g) et l'hyperinsulinisme fœtal, évalué par le taux de peptide C au cordon, et le poids de naissance (PN)  $> 90^{\text{e}}$  percentile [94] (Figure 7).

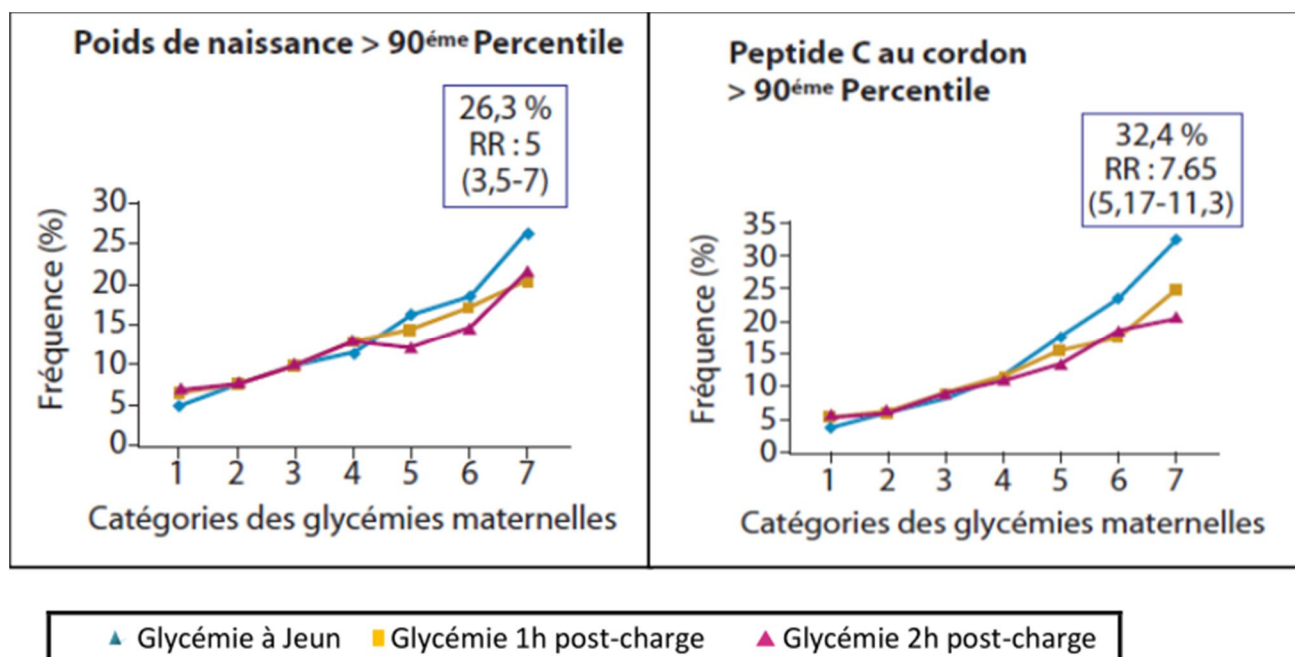


Figure 7: Fréquence des macrosomes et de l'hyperinsulinisme selon les sept catégories croissantes des glycémies de l'HGPO [Etude HAPO] [94]

Selon l'hypothèse de Pedersen, la macrosomie est une conséquence de l'hyperinsulinisme fœtal secondaire à l'hyperglycémie maternelle. L'effet trophique de l'insuline résulte de plusieurs mécanismes : l'insuline stimule l'entrée et l'utilisation des nutriments par les tissus insulino-sensibles (dont le tissu adipeux), elle a un effet mitogène direct et enfin, elle interagit avec le système des IGF (Insulin-Like Growth Factor) en stimulant la production d'IGF-1[95].

Par ailleurs, de nombreux facteurs de risque de macrosomie, outre l'hyperglycémie maternelle, ont été identifiés : les antécédents de macrosomie, la parité, le surpoids ou l'obésité maternelle, la prise de poids pendant la grossesse, l'ethnie et le statut socio-économique [95].

#### **IV.1.1.3. Traumatismes obstétricaux**

La dystocie des épaules est la complication la plus redoutable du DG. Survenant habituellement dans 0,2 à 2,8% des naissances, elle atteint 3 à 9% des patientes présentant un DG. Ce taux atteint 14 à 25% en cas de DG associé à un poids foetal de plus de 4000 g, et même près de 50% des patientes si le poids foetal atteint ou dépasse 4500 g [96].

Les études montrent que le risque est majeur pour deux groupes de nouveau-nés [97] :

- ceux dont le poids de naissance est entre 4 500-4 999 grammes (OR 2,4[IC 95 % : 2,2-2,5]) ;
- ceux dont le poids de naissance est supérieur à 5 000 grammes (OR 3,5[IC 95 % : 3,0-4,2]).

En revanche, le risque de dystocie est significativement diminué dans diverses études, lorsque le diabète maternel est traité ou que le traitement est optimisé [97].

L'incidence de la paralysie du plexus brachial chez le nouveau-né de mère diabétique est faible, entre 0,2 et 3 % ; là encore la macrosomie est le seul facteur aggravant retrouvé [89].

#### **IV.1.1.4. Complications métaboliques**

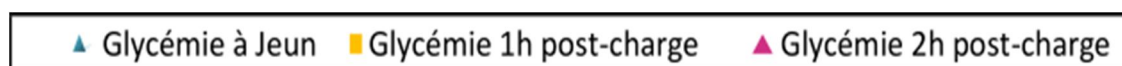
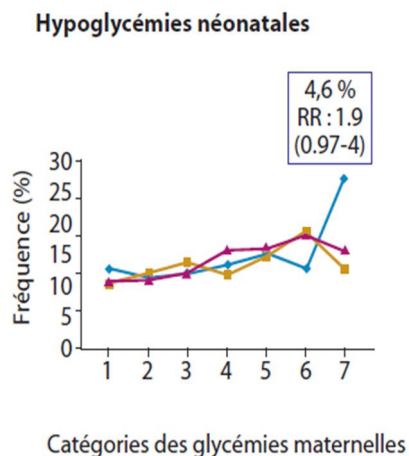
Les enfants nés de mères atteintes d'un DG présentent un risque d'hypoglycémie, d'hyperbilirubinémie et d'hypocalcémie élevé par rapport aux enfants nés de mères non diabétiques [96].

##### **- Hypoglycémie néonatale**

Elle se définit par une glycémie inférieure à 0,3 g/l à terme et à 0,2 g/l chez le prématuré. L'incidence est diversement appréciée (2,5 à 19%) selon la définition biologique et/ou clinique [95]. Elle survient dans les 24 à 48 heures suivant l'accouchement.

Ce sont l'hyperinsulinisme néonatal réactionnel à l'hyperglycémie maternelle, le déficit de sécrétion du glucagon et l'épuisement possible des capacités de sécrétion surrénalienne de catécholamines qui peuvent expliquer cette chute exagérée de la glycémie. L'hyperinsulinisme persiste alors après la naissance et expose l'enfant, en l'absence d'apport de glucose, à une hypoglycémie plus ou moins sévère et prolongée. Une autre cause peut être l'existence d'une hyperglycémie maternelle en péripartum qui stimule la sécrétion d'insuline fœtale, persistant en excès 1 à 2 heures après la naissance [95].

L'étude HAPO [94] a montré une association linéaire et positive entre la Glycémie à jeun, les glycémies à une et deux heures après HGPO à 75 g, et le risque d'hypoglycémie néonatale (**Figure 8**).



**Figure 8: Fréquence des hypoglycémies néonatales selon les sept catégories croissantes des glycémies de l'HGPO [Etude HAPO] [94].**

### - Hyperbilirubinémie néonatale

Elle se définit par un taux de bilirubine supérieur à 120 mg/l. Elle résulterait de l'élévation du taux plasmatique d'érythropoïétine. Son incidence est significativement augmentée dans l'étude de Hod (16,5%). Dans l'étude HAPO, l'hyperbilirubinémie est faiblement associée au niveau de la glycémie maternelle à une heure du test à 75 g (OR = 1,11 (1,05-1,17)) et à deux heures (OR= 1,08 (1,02-1,13)) [94]. L'étude de Crowther et al. (ACHOIS) ne montre pas de différence sur la fréquence de l'hyperbilirubinémie entre les groupes traités et non traités [98].

- **Polyglobulie néonatale**

Elle se définit par un hémocrite élevé supérieur à 65% ou 70% selon les auteurs [99]. Ces nouveau-nés sont exposés à un risque d'hypoxie chronique fœtale, qui stimule l'érythropoïétine responsable de la polyglobulie. La présentation clinique repose sur un aspect « érythroscique » [94].

- **Hypocalcémie néonatale**

L'hypocalcémie est définie par un taux de calcium sanguin inférieur à 80 mg/L, ou 70 mg/L chez le prématuré [100]. Sa fréquence en cas de DG serait très faible (< 1 %) [95]. La calcémie serait corrélée avec la magnésémie maternelle et inversement corrélée avec le taux d'HbA1c. Sa cause en serait un hypoparathyroïdisme fonctionnel par excrétion urinaire accrue de magnésium. Des facteurs de confusion comme la prématurité ou l'asphyxie périnatale peuvent favoriser la baisse de la calcémie. Dans tous les cas, l'hypocalcémie est le plus souvent asymptomatique [95].

**IV.1.1.5. Détresse respiratoire néonatale**

Les nouveau-nés de mère diabétique sont susceptibles de présenter une détresse respiratoire néonatale. C'est une des causes les plus fréquentes du transfert du nouveau-né en réanimation. Le risque a pu être évalué à 5,6 % (2,2 % dans la population générale). Trois causes sont possibles : la naissance prématurée, les anomalies de maturation du surfactant (l'hyperinsulinisme endogène fœtal diminuerait la synthèse de surfactant pulmonaire) et les naissances par césarienne qui augmentent le risque de détresse respiratoire, notamment la tachypnée transitoire par retard de résorption du liquide

pulmonaire. La fréquence et le risque de détresse respiratoire en cas de DG sont difficiles à apprécier car cette information n'est pas toujours rapportée dans les études randomisées comparant les modalités thérapeutiques. Dans l'étude ACHOIS (Crowther et al.), le risque de syndrome de détresse respiratoire, défini par une oxygéno-dépendance au-delà de quatre heures après la naissance, n'était pas augmenté en l'absence de traitement (OR = 1,52 (0,86-2,71), p = 0,15) [98].

#### **IV.1.1.6. Prématurité**

Elle se définit par une naissance avant 37 SA. La fréquence de la prématurité spontanée et la prématurité induite sont toutes deux augmentées dans toutes les études. Elles sont d'autant plus fréquentes qu'il existe une complication vasculaire ou infectieuse associée. Dans une étude américaine [80] son incidence est de 4,2% alors que l'étude DIAGEST retrouve un taux de 9,3% [92]. Les principaux facteurs associés sont un mauvais contrôle glycémique et la survenue d'une pré-éclampsie. Les principaux risques dus à cette prématurité sont l'apparition d'une détresse respiratoire et des troubles métaboliques [89].

#### **IV.1.1.7. Cardiomyopathie**

Elle se caractérise par une augmentation du nombre et de la taille des cellules myocardiques, associée à une hypertrophie et une hyperplasie des myofibrilles, sans désorganisation des fibres musculaires [95]. Quelque soit le type de diabète et le contrôle glycémique, une hypertrophie myocardique, prédominant sur le septum, existe dans 25 % des cas en contexte de diabète maternel. L'insuline stimule la croissance des cellules myocardiques fœtales, aboutissant à une cardiomyopathie hypertrophique [89]. Pourtant, la cardiomyopathie

hypertrophique, attribuée à l'hyperinsulinisme fœtale, peut dans certains cas, être responsable d'une dysfonction ventriculaire gauche par obstacle éjectionnel [95]. L'évolution est, en général, spontanément favorable en 2 semaines.

#### **IV.1.1.8. Mortalité périnatale**

L'asphyxie fœtale dans un contexte de diabète maternel est classiquement décrite en rapport avec une hypoxie fœtale chronique. La pathogénie exacte de cette hypoxie n'est pas déterminée, mais un excès d'anabolisme fœtal, une consommation d'oxygène élevée et des anomalies placentaires pourraient être incriminés. On note en peripartum, une augmentation de l'incidence des anomalies du rythme cardiaque fœtal, de l'acidose au sang du cordon et d'un score d'Apgar bas [89]. L'obésité maternelle souvent associée au diabète de type 2 ou au DG est un facteur de risque de décès périnatal. Le risque d'asphyxie et de décès périnatal est augmenté en cas de macrosomie sévère (poids > 4 500 g), plus particulièrement si le poids est > 5 000 g, quelle que soit la cause de la macrosomie [95]. Pourtant, la controverse concernant l'augmentation de décès fœtal au cours du 2<sup>e</sup> et du 3<sup>e</sup> trimestre reste ouverte ; il en est de même pour la mortalité périnatale, malgré l'existence de méta-analyses. L'imputabilité du diabète maternel dans le risque de décès périnatal semble attribuée à des cas de diabète de type 2 méconnus en période pré-conceptionnelle [95].

O'Sullivan établissait en 1973 une augmentation de la mortalité périnatale (6,5% pour le groupe DG vs 1,5% pour le groupe contrôle). Plus récemment, plusieurs auteurs ne montraient pas de différence significative entre ces deux populations, en cas de bons contrôles glycémiques. Certes les progrès de l'obstétrique et de la

néonatalogie peuvent rendre compte de cette évolution, mais des morts fœtales ont été rapportées dans des DG bien équilibrés. Les séries rapportées sont courtes en regard du taux très faible de la mortalité périnatale. Des études épidémiologiques plus étoffées sont donc nécessaires [95].

#### **IV.1.2. Complications maternelles**

##### **IV.1.2.1. Hypertension artérielle gravidique et prééclampsie**

On définit l'**hypertension artérielle gravidique** (HTAG) par des pressions artérielles systoliques et/ou diastoliques  $\geq 140/90$  mmHg après 20 SA, alors que la **prééclampsie**, se définit par une HTAG associée à une protéinurie  $\geq 0,3$  g par 24 h [101]. L'HTAG apparaît après la 20<sup>ème</sup> SA chez des femmes préalablement normotendues. D'après l'étude HAPO, la prévalence de ces complications est très hétérogène et varie en fonction des centres de 0,7 à 17,7% pour l'HTAG et de 1,4 à 11,4% pour les prééclampsies [94].

Le lien de causalité entre l'hyperglycémie et la survenue d'une pathologie hypertensive de la grossesse est cependant difficile à évaluer car de nombreux facteurs de confusion coexistent (âge élevé, obésité, hypertension artérielle chronique, terrain familial) si bien que les résultats des études de cohorte sont discordants concernant le sur-risque de pathologies hypertensives gravidiques en cas de DG [101]. Le rôle de l'insulinorésistance dans la survenue d'une HTAG reste controversé, même si l'étude HAPO [94] a montré une corrélation positive, continue et indépendante des autres facteurs de confusion (IMC et glycémie à jeun) entre la survenue d'une prééclampsie et l'élévation du peptide C entre 24 et 32 SA (OR ajusté 1,28, IC à 95 % 1,20-1,36) [102].

Par ailleurs, l'étude ACHOIS a montré une diminution significative de l'HTAG en cas de traitement intensif du DG par rapport au groupe témoin (12 versus 18 %,  $p = 0,02$ ) [98].

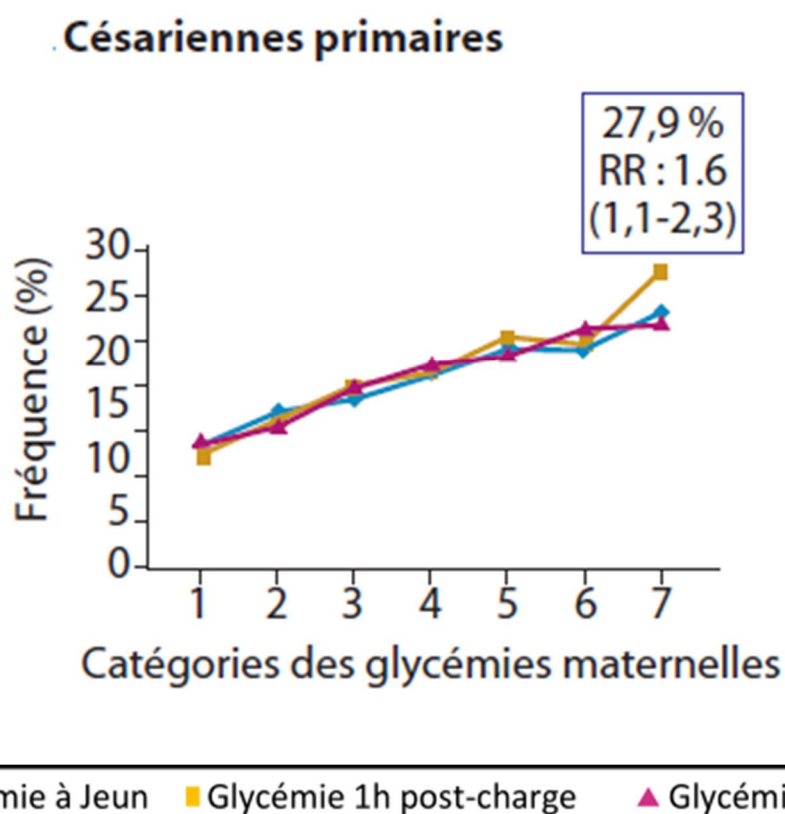
Une analyse secondaire de l'étude HAPO a montré qu'il existait une association significative et continue entre le risque de prééclampsie et le degré d'hyperglycémie maternelle à jeun, à 1 heure et à 2 heures de la charge glucosée à 75 g [94]. Les principaux facteurs de risque de la prééclampsie en cas de DG seraient, après analyse multivariée, l'âge maternel élevé, la primiparité, un IMC élevé, la présence d'une HTA préalable à la grossesse ou d'une néphropathie, l'ethnie afro-américaine et un niveau de soins insuffisant. L'ajustement sur les facteurs de confusion (centre, âge, parité, terme d'inclusion, antécédents familiaux, calcul de l'IMC réalisé à l'inclusion entre 24 et 32 SA, dosage plasmatique du peptide C à jeun) a permis de relativiser le sur-risque de prééclampsie en cas d'hyperglycémie maternelle (OR compris entre 1,08 et 1,21). Mais cette corrélation avec l'hyperglycémie maternelle est cependant modeste en cas de DG non associé à d'autres facteurs de comorbidité, particulièrement en l'absence d'excès pondéral maternel [101].

#### **IV.1.2.2.Césarienne**

Elle est plus fréquente lors du DG, en raison de différents facteurs dont la macrosomie, 20% vs 9% dans l'étude DIAGEST [92]. Cette plus grande fréquence s'explique par le fait que le DG est pour certains obstétriciens une indication de césarienne en soi, par crainte des complications que pourrait susciter un enfant macrosome. Cependant cette indication tend à diminuer, mais constitue un biais dans les différentes études épidémiologiques. Le taux de

césarienne est cependant très variable d'un centre à l'autre allant de 8,6 à 23,5 % témoignant de pratiques obstétricales différentes.

L'étude HAPO a montré une relation linéaire et continue entre les taux de césarienne et la valeur de la glycémie maternelle à jeun ou à 1 et 2 heures de la charge glucosée à 75 g (**Figure 9**) [94]. Par ailleurs, dans l'essai randomisé ACHOIS, les taux de césariennes avant et pendant le travail étaient identiques dans les groupes intervention et témoin (respectivement 15 et 12 % pour les césariennes avant le travail, 16 et 20 % pour celles réalisées pendant le travail)[98].



**Figure9:Fréquence du taux de césarienne selon les sept catégories croissantes des glycémies de l'HGPO [Etude HAPO] [94]**

Cependant, le risque de césarienne est influencé par plusieurs facteurs de confusion. L'obésité et la macrosomie fœtale sont des facteurs de risque indépendants de césarienne avec une augmentation linéaire et continue des taux en fonction de l'IMC maternel et du poids de naissance [101]. Après ajustement à l'obésité maternelle, le taux de césarienne atteint 22 % à 30 % selon les études, par comparaison à un taux de 17 % en population générale [100]. L'induction du travail serait également un facteur de risque indépendant de césarienne en cas de DG (OR 1,8 IC à 95 % 1,6-2,2) [101].

Le traitement du DG ne semble cependant pas influencer le risque de césarienne. L'étude cas-témoins de Langer et al. rapportait des taux globaux de césariennes identiques dans les groupes DG non traités et traités, respectivement 24 et 23 % contre 14 % dans le groupe témoin (OR respectifs 1,88, IC à 95 % 1,45-2,43 et 1,82, IC à 95 % 1,47-2,27) [103].

#### **IV.1.2.3.Risque infectieux**

L'hyperglycémie est classiquement associée au risque infectieux. Les données permettant d'évaluer ce risque sont particulièrement pauvres [101]. Les auteurs ont évalué les facteurs de risque de bactériurie asymptomatique au cours de la grossesse. Le diabète au sens large (préexistant et DG) était associé de manière positive et indépendante au risque. À l'inverse, une étude cas-témoins ne retrouvait pas d'augmentation du risque d'infection urinaire parmi 149 DG par rapport à 298 témoins (prévalence de la bactériurie asymptomatique = 4,2 %) ou de majoration des risques de complications maternelles et périnatales.

Néanmoins, il paraît raisonnable d'envisager le dépistagesystématique et mensuel de la bactériurie asymptomatique chez toute femme présentant un DG [101].

#### **IV.1.2.4. Traumatismes obstétricaux**

La macrosomie est un facteur de risque indépendant de lésion périnéale sévère (3<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> degrés) [104]. En cas de DG associé ou non à la macrosomie, le risque périnéal a été peu évalué [101].

Les risques d'extractions instrumentales, de déchirure périnéalesévère ne sont influencés ni par le diagnostic de DG ni par le traitement de celui-ci [98].

#### **IV.1.2.5. Hémorragie du post-partum :**

La macrosomie, l'induction du travail, la césarienne et la prééclampsie sont des facteurs de risque indépendants d'hémorragie du post-partum après analyse multivariée [101]. Ce critère de jugement a été très peu évalué en cas de DG traité ou non. D'après l'essai ACHOIS, le risque d'hémorragie du post-partum n'est pas modifié par le traitement du DG [98].

#### **IV.1.2.6. Troubles psychologiques :**

Le diagnostic de DG peut avoir un impact psychologique négatif, une anxiété réactionnelle, et une altération de la perception de soi en raison de l'évocation des risques encourus pour la mère et son enfant et de la prise en charge médicale imposant différentes contraintes thérapeutiques. Le traitement du DG diminue le risque de dépression du post-partum [101].

## **IV.2. Complications à long terme**

### **IV.2.1. Chez la mère**

Bien que la tolérance glucidique se normalise rapidement après l'accouchement chez la majorité des femmes ayant un DG, le risque de développer ultérieurement un diabète ou une intolérance au glucose est important. Dans l'année suivant l'accouchement la prévalence du diabète se situe entre 3 et 31%, ce qui amène à recommander que le statut métabolique de la femme soit évalué en post-partum afin de ne pas méconnaître un diabète [101].

L'étude de Pallardo et al. réalisée 3 à 6 mois après l'accouchement chez 788 femmes caucasiennes, a montré que la prévalence de diabète était de 5,4%, de l'hyperglycémie à jeun de 5,8%, de l'intolérance au glucose de 10,4% et enfin de l'hyperglycémie à jeun associée à l'intolérance au glucose de 3,7% [105]. A plus long terme, O'Sullivan avait montré dans une cohorte de 615 femmes ayant présenté un DG, que 26% des femmes minces et 47% des femmes obèses ont développé un diabète de type 2 dans les 15 ans, contre 5,5% dans le groupe témoin [106].

Une autre étude réalisée dans une population caucasienne, pendant un délai suffisamment long pour avoir le recul suffisant, en suivant les formes les moins graves de DG traitées par diététique seul, montre que 2 à 11 ans après la grossesse, 34% ont développé une anomalie de la tolérance glucidique : 3,4% un diabète de type 1, 13,4% un diabète de type 2 et 17% une intolérance au glucose. Parmi le groupe contrôle, 5,3% des femmes ont développé une intolérance au glucose [107]. Globalement, les prévalences de diabète se situent entre 3 et 65 %

dans les différentes études avec des durées de suivi très variable. Cependant les populations étudiées et les critères diagnostiques du DG sont différents dans les diverses études ce qui rend la comparaison difficile, mais l'ensemble de ces travaux confirme l'existence d'une population de femmes jeunes à risque de diabète, essentiellement de diabète de type 2 ou d'intolérance au glucose dans les années qui suivent une grossesse avec DG. Cependant il n'est pas exceptionnel que le DG puisse révéler un authentique diabète de type 1 [92].

Le CNGOF rappelle qu'il faut surveiller régulièrement la tolérance au glucose de ces femmes et mettre en oeuvre des mesures préventives : normalisation ou stabilisation du poids, maintien d'une activité physique régulière, limitation des autres facteurs de risque vasculaire. Il n'y a pas de consensus sur les modalités de la surveillance, néanmoins une HGPO à 75 g tous les 12 à 24 mois peut être proposée [6]. Des données plus récentes font même conseiller une surveillance post-natale plus précoce des femmes avec un DG, en dépistant le diabète 6 semaines après l'accouchement [108].

Mais, plus que le DG en soi, certains auteurs ont cherché à savoir qui, parmi ces femmes, étaient plus encore à risque de développer un diabète. Même si l'étude de Dalfra et al. comporte un faible effectif (n=70), elle a un intérêt car elle est effectuée sur une population caucasienne. Cinq ans après la grossesse, 70% des femmes étaient normales, 7% avaient développé un diabète de type 1, 8% avaient développé une intolérance au glucose, 14% un diabète de type 2. L'analyse des variables pendant la grossesse a montré que celles qui étaient prédictives de diabète de type 2 étaient l'IMC pré-gravidique, la semaine gestationnelle du diagnostic, le besoin d'insulinothérapie, l'obésité et la glycémie

à 1 heure sous HGPO. L'analyse des variables un an après la grossesse a montré que l'IMC, la glycémie à jeun et post-prandiale, la glycémie à chaque point de l'HGPO et l'insulinémie à 30 minutes étaient prédictifs du développement d'un diabète de type 2. Cette étude montre qu'également, dans une population caucasienne, les marqueurs du développement ultérieur d'un diabète de type 2 existent et qu'il faut identifier correctement les femmes avec un DG, afin de dépister celles qui ont un plus fort risque de développer un diabète et donc qui nécessitent des mesures préventives [109].

Une revue systématique avec méta-analyse a été publiée récemment par Bellamy et al. [110]. Les critères d'inclusion étaient les suivants: étude rétrospective ou prospective avec groupe témoin et excluant les patientes connues DT1 ou DT2, testées au moins 6 semaines post-partum. Vingt études de cohorte ont été retenues dans cette méta-analyse. Parmi les 675 455 femmes suivies, 10 859 ont présenté un DT2. Ces populations étaient majoritairement caucasiennes. Les ajustements ont porté sur l'ethnie, l'âge, l'IMC, la durée de suivi. Le risque relatif de DT2 était de 7,43 (IC 95 % [4,79-11,51]). Le risque moins de 5 ans après un DG était de 4,69 ; au-delà de 5 ans de 9,34 (**Figure 10**) [110].

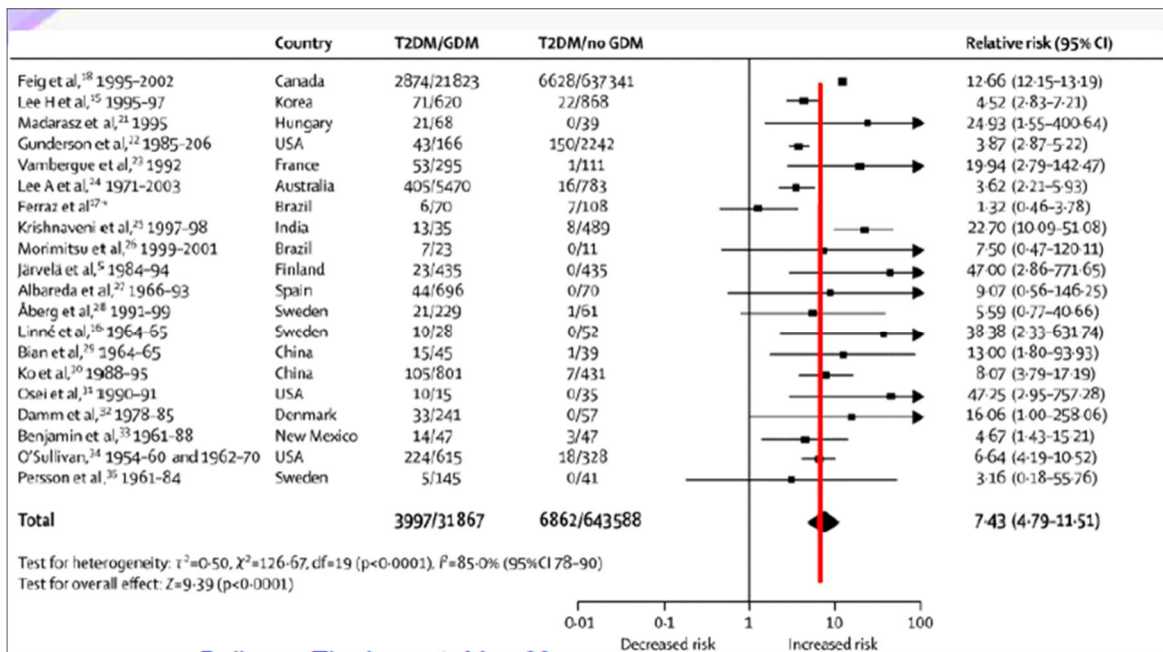


Figure 10 : Méta-analyse de Bellamy L et al [110]

## IV.2.2. Chez l'enfant

### IV.2.2.1. Obésité

Le développement d'une obésité est un risque pour les enfants nés de mères ayant un DG. Cette obésité apparaît vers 6-8 ans. Elle est liée au mauvais contrôle du diabète maternel et à l'insulinosécrétion fœtale qui en découle. Des études chez les Indiens Pima ont confirmé le rôle de la glycorégulation maternelle anténatale sur le développement fœtal [100]. Chez les enfants Pima, le risque d'obésité est plus grand pour ceux nés de mères diabétiques (58 %) que pour ceux nés de mères normales ou diabétiques après leur grossesse (25 %) [100].

Une corrélation existe entre la glycémie à deux heures de l'HGPO lors de la grossesse et l'apparition d'une obésité chez l'enfant. L'éducation nutritionnelle de la mère puis des enfants prévient cette évolution.

L'insulinorésistance maternelle, plus que l'hyperglycémie isolée, est associée à l'augmentation d'incidence de surpoids ou de marqueurs spécifiques du syndrome métabolique dans l'enfance.

L'obésité à l'âge adulte chez ces enfants résulte d'une perturbation de la régulation à long terme des fonctions orexigènes, d'une « malprogrammation » de l'appétit au niveau de l'hypothalamus et d'une altération très précoce du métabolisme du tissu adipeux (continuum physiologique) [100].

#### **IV.2.2.2. Perturbations du métabolisme glucidique**

Le rôle de la transmission maternelle du DT2 a été suggéré à partir des études épidémiologiques. L'exposition intra-utérine au DT2 en tant que facteur environnemental pouvant expliquer l'excès de transmission maternelle du diabète a été démontrée chez les Indiens Pimas. En effet dans cette population, le DG est associé à la survenue plus fréquente et plus précoce du diabète chez l'enfant et chez le jeune adulte. Plus récemment, il a même été démontré dans cette population que le risque de DT2 est déjà présent chez les descendants exposés à des élévations glycémiques modérées pendant la grossesse [100].

Chez les Indiens Pima, pour qui l'incidence du diabète de type 2 est élevée, le DG est associé à la survenue plus fréquente et plus précoce d'un diabète chez

l'enfant. En cas de diabète maternel, 45.5% des enfants seront diabétiques à 20 ans, contre 8.6 % en cas d'intolérance au glucose et 1.5 % en l'absence de toute anomalie [111].

La prédisposition à l'intolérance au glucose et au diabète est donc bien liée à l'influence du milieu intra utérin. Par ailleurs le développement et le métabolisme fœtal du rat sont perturbés lorsqu'il existe une hyperglycémie chronique chimiquement induite. Ces anomalies perdurent à la deuxième et troisième génération. Chez l'homme, le statut glycémique maternel anormal semble avoir des conséquences similaires [100].

**Au total**, une revue systématique des effets à long terme du diabète au cours de la grossesse concluait que les facteurs reliés au développement d'un syndrome métabolique dans l'enfance étaient [112] :

- le diabète maternel lui-même ;
- les glycémies au 3 e trimestre ;
- l'obésité maternelle ;
- la macrosomie néonatale ;
- l'obésité infantile

A decorative rectangular border with ornate floral and scrollwork patterns in green, yellow, and red, framing the central text.

*V. Dépistage et diagnostic  
du diabete gestationnel*

### **V.1.Principe général d'un dépistage**

Le dépistage doit remplir diverses conditions pour être pertinent. Il doit concourir par le biais de l'intervention qui en résulte, à diminuer la morbidité et/ou la mortalité d'une population. La pathologie doit être assez fréquente et assez grave et pour poser un problème de santé publique. La valeur prédictive du test doit être élevée et il doit exister une prise en charge efficace suivant le diagnostic, permettant de réduire l'incidence des complications. La réalisation de ce test de dépistage, avec la prise en charge qui en découle, doit entraîner un bénéfice en terme de santé publique lorsque l'on étudie l'ensemble de la population [113].

Il existe des éléments inhérents au test de dépistage utilisé et qui sont fondamentaux. Un test de dépistage doit permettre de trier au sein d'une population cible apparemment en bonne santé les personnes probablement atteintes d'une maladie des personnes probablement indemnes. Ainsi, un test de dépistage doit avoir les qualités suivantes : simple, sensible, fiable, reproductible, acceptable, peu coûteux et valide. La validité d'un test est sa capacité de différencier au sein de la population cible les personnes probablement atteintes de la maladie de celles qui sont probablement indemnes. Cette capacité dépend à la fois des performances propres du test et des caractéristiques de la population testée [114].

### **V.1.1. Caractéristiques intrinsèques du test de dépistage : sensibilité et spécificité**

Les performances propres (intrinsèques) du test de dépistage sont sa sensibilité et sa spécificité : elles définissent la validité intrinsèque du test. Elles sont définies et calculées en conditions expérimentales et sont donc indépendantes du type de personne testée.

- La sensibilité d'un test est la probabilité que le test soit positif si la personne est atteinte de la maladie. C'est le nombre de vrais positifs (tests positifs chez des personnes atteintes de la maladie) divisé par le nombre total de personnes atteintes de la maladie. Plus un test est sensible moins il comporte de faux négatifs (tests négatifs chez des personnes atteintes de la maladie) et mieux il permet, s'il est négatif, d'exclure la maladie [114].
- La spécificité d'un test est la probabilité que le test soit négatif si la personne testée est indemne de la maladie. C'est le nombre de vrais négatifs (tests négatifs chez des personnes indemnes de la maladie) divisé par le nombre total de personnes indemnes de la maladie. Plus un test est spécifique, moins il occasionne de faux positifs (tests positifs chez des personnes indemnes de la maladie) et mieux il permet, s'il est positif, d'affirmer la maladie.
- La sensibilité et la spécificité d'un test sont interdépendantes : l'augmentation de la sensibilité d'un test se fait toujours au détriment de sa spécificité et inversement [114].

Par ailleurs, Il faut distinguer la sensibilité d'un test de dépistage de la sensibilité d'un programme de dépistage. La sensibilité d'un programme de dépistage est la probabilité que le diagnostic de la maladie soit effectué par le programme de dépistage chez une personne ayant la maladie. Cette sensibilité dépend bien sûr de la sensibilité du test de dépistage, mais aussi du taux de participation et des conditions de réalisation du programme de dépistage : délai entre 2 tests (la sensibilité du programme de dépistage augmente si l'on raccourcit le délai entre 2 tests), acceptabilité et sensibilité des examens de confirmation diagnostique en cas de test positif. Enfin, cette sensibilité dépend du temps de séjour moyen passé par la maladie dans la phase préclinique pendant laquelle elle est détectable par le test de dépistage. Toute chose étant égale par ailleurs, plus cette phase est longue, plus la sensibilité du programme de dépistage est élevée [114].

### **V.1.2. Caractéristiques extrinsèques du test de dépistage : valeurs prédictives positive et négative**

Les caractéristiques de la population testée en particulier la prévalence de la maladie, conditionnent les performances extrinsèques du test. Ces performances extrinsèques sont les valeurs prédictives positives et négatives. Elles sont relatives à l'utilisation du test pour une population donnée et diffèrent selon les caractéristiques de la population testée. Elles sont définies et calculées en situation de dépistage et permettent d'apprécier la pertinence de l'utilisation du test dans cette population précise [114].

En pratique quotidienne de dépistage, la question qui se pose au médecin est d'évaluer chez une personne apparemment en bonne santé la probabilité d'être malade (ou non malade) en fonction du résultat positif (ou négatif) du test. Cette

probabilité est aussi appelée probabilité a posteriori ou probabilité post-test. Elle dépend des caractéristiques du test (sensibilité et spécificité) et de la probabilité a priori (probabilité pré-test) que la personne ait une maladie, c'est-à-dire de la prévalence de la maladie dans la population considérée. La prévalence de la maladie est la probabilité a priori que la maladie soit présente chez une personne prise au hasard dans une population  $(a+c / a+b+c+d)$  [114].

- La valeur prédictive positive (VPP) d'un test est la probabilité que la personne soit réellement malade si son test est positif. C'est le nombre de vrais positifs (tests positifs chez des personnes atteintes de la maladie) divisé par le nombre total de personnes dont le test est positif  $(a/a+b)$ . La formule de Bayes permet de calculer la VPP d'un test en fonction de sa sensibilité (SE), de sa spécificité (SP) et de la prévalence de la maladie (P)

$$VPP = \frac{SE \times P}{SE \times P + (1 - P) \times (1 - SP)}$$

- La valeur prédictive négative (VPN) d'un test est la probabilité que la personne n'ait pas la maladie si son test est négatif. C'est le nombre de vrais négatifs (tests négatifs chez des personnes indemnes de la maladie) divisé par le nombre total de personnes dont le test est négatif  $(d/ c+d)$  [114].

$$VPN = \frac{SP \times (1 - P)}{SP \times (1 - P) + P \times (1 - SE)}$$

La prévalence de la maladie et la VPP du test de dépistage varient dans le même sens [114].

## **V.2. Dépistage et diagnostic du DG**

Le dépistage du DG est recommandé dans la plupart des pays, et ce pour plusieurs raisons :

- L'existence d'un continuum entre valeurs glycémiques maternelles et risques périnataux comme l'a démontré l'HAP0 en 2008[94].
- L'existence d'un test de dépistage valide et fiable : Hyperglycémie Provoquée par voie Orale (HGPO) [115].
- La réduction significative par le traitement des complications périnatales comme l'ont confirmé les études d'intervention multicentriques et randomisées l'Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnancy Women (ACHOIS) en 2005 [98] et la NICHD en 2009 [116].

### **V.2.1. Population à dépister: Dépistage universel ou sélectif ?**

Le dépistage universel ou systématique consiste à réaliser un test chez toutes les femmes enceintes. Il s'accompagne obligatoirement d'une augmentation de l'incidence du DG. Par ailleurs, Le dépistage ciblé a pour but de limiter la réalisation des examens de dépistage à une population à risque et donc à forte prévalence afin de limiter les coûts du dépistage, de diminuer le nombre de faux positifs et donc d'augmenter la valeur prédictive positive de ces tests [2].

Le dépistage ciblé consiste donc à réaliser un test uniquement chez les patientes enceintes présentant des facteurs de risque de DG recherchés lors de la première consultation obstétricale [124]:

- antécédents familiaux de diabète sucré de type 2 ;
- surcharge pondérale en début de grossesse (IMC > 25 kg/m<sup>2</sup>) ;
- antécédents personnels de DG, de macrosomie fœtale ou de malformation lors d'une précédente grossesse ;
- syndrome des ovaires micro-polykystiques ;
- origine ethnique à risque (hispanique, africaine, asiatique) ;
- prise de poids excessive durant la grossesse ;
- glycosurie positive.

Le schéma optimal de dépistage du DG universel ou sélectif reste controversé [117].

Le dépistage systématique a une meilleure sensibilité que le dépistage ciblé (sensibilité de 63 % et spécificité de 56 %) mais engendre un taux non négligeable de faux positifs dont le coût est à évaluer [118].

Les défenseurs du dépistage ciblé avancent que les patientes sans facteur de risque, atteintes d'un DG non diagnostiqué, sont probablement à moindre risque de complications que celles présentant des facteurs de risque et que, par conséquent, la faible augmentation du risque périnatal liée à l'absence de diagnostic ne justifie pas l'augmentation importante du nombre de femmes à dépister. C'est ainsi que le rendement du dépistage systématique a été remis en cause dans une revue de la littérature [119]. Cependant, Clay et al. [96] montraient qu'un dépistage ciblé trop complexe avec une liste exhaustive de facteurs de risque pourrait se révéler moins efficient qu'un test biologique simple de dépistage systématique et qu'un dépistage ciblé qui n'épargnerait que

10 % de la population, équivaldrait presque à un dépistage systématique et n'aurait pas beaucoup d'intérêt.

D'autres études rapportent que le dépistage ciblé pourrait avoir une sensibilité et une spécificité comparables à celles du dépistage universel tout en évitant un nombre important de tests inutiles [120-122]. Dans l'étude rétrospective australienne de Davey et al. le dépistage ciblé comparé au dépistage universel méconnaissait 0,6 % des DG et permettait d'éviter un dépistage inutile chez 17 % des femmes [121].

Chaque école adopte l'une ou l'autre des modalités de dépistage en fonction aussi du niveau de risque de sa population. L'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) [123] ainsi que la Canadian Medical Association recommandent le dépistage sélectif du DG entre 14 et 28 SA, alors que l'American Diabetes Association (ADA) [124] qui appelait au dépistage systématique du DG, recommande depuis 1997 le dépistage sélectif [118].

Les données des études HAPO et ACHOIS sont autant d'arguments pour un dépistage systématique, sous réserve de simplifier la stratégie, de reconsidérer les critères diagnostiques et de définir les seuils d'intervention thérapeutiques [9]. En revanche, selon les dernières mises à jour du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF), le bénéfice et le rapport coût-efficacité du dépistage restent à évaluer, et il n'y a pas d'arguments suffisants pour recommander un dépistage systématique. Et de ce fait, la stratégie de dépistage retenue doit permettre d'identifier les femmes à haut risque d'évènements pathologiques, les plus à même de bénéficier d'une prise en charge intensive et de préserver les autres d'une intervention excessive. C'est ainsi que

CNGOF, en 2010 recommande de réaliser un dépistage du DG en présence d'au moins un des critères suivants : âge maternel > 35 ans, IMC > 25 kg/m<sup>2</sup>, antécédents de diabète chez les apparentés au 1er degré, antécédents personnels de DG ou d'enfant macrosome. Et en l'absence de ces facteurs de risque, la décision de dépister ou de ne pas dépister le DG doit faire l'objet d'une évaluation et d'une information individuelle [6].

Les populations maghrébines présentent pour certains auteurs un tel sur-risque qu'un dépistage systématique devrait leur être proposé de principe [7]. Au Maroc il n'existe aucune recommandation officielle préconisant le type de dépistage à réaliser.

#### **V.2.2. Moment du dépistage : 1<sup>er</sup> trimestre, 2<sup>ème</sup> trimestre, ou 3<sup>ème</sup> trimestre ?**

Classiquement, le DG est considéré comme une pathologie du 3e trimestre de la grossesse dont le dépistage doit se faire à 24-28 semaines d'aménorrhée (SA). Plusieurs études ont réalisé un dépistage précoce, dès la première visite prénatale et renouvelé celui-ci à 24-28 SA chez les femmes considérées sans DG lors de la première consultation. Dans la plupart de ces études, le screening précoce concernait toutes les femmes, tandis que dans quelques autres, il était réservé aux femmes ayant des facteurs de risque. Les femmes avec un DG précoce présentent plus de facteurs de risque dans leurs antécédents, ont un IMC plus élevé, et un âge moyen plus élevé d'environ 1 an. Par ailleurs, elles présentent plus de complications périnatales, d'hypertension gravidique ou de prééclampsie et sont plus souvent traitées par l'insuline. Il est vraisemblable que ces différences sont dues au fait que les DG précoces comportent une proportion

élevée de DT2 méconnus [125].

Il est à rappeler qu'il existe une augmentation de la prévalence du DT2 dans la population générale et surtout chez les femmes en âge de procréer. Ainsi on estime que le taux de DT2 méconnus à environ 30 % et à environ 15 % la proportion de DG qui sont en réalité des diabètes DT2 méconnus [6].

Ces arguments justifient la recherche d'un DT2 méconnu chez toutes les femmes en présence des facteurs de risque précédemment définis lors de la 1<sup>ère</sup> consultation prénatale voire en préconceptionnel. Ce dépistage sera réalisé par une glycémie à jeun [6].

Chez les patientes non diagnostiquées préalablement, le dépistage du DG par une hyperglycémie provoquée par voie orale est recommandé entre 24 et 28 SA, date à laquelle la tolérance au glucose se détériore au cours de la grossesse. En cas de normalité du dépistage entre 24 et 28 SA, il n'y a pas d'arguments pour répéter ultérieurement le dépistage à titre systématique [6].

### **V.2.3. Tests de dépistage et de diagnostic**

#### **V.2.3.1. Hyperglycémie provoqué par voie orale (HGPO)**

##### **a. Protocole [126]**

Il s'agit d'un test dynamique décrit pour la première fois en 1922 qui consiste en la mesure de la capacité à tolérer une charge en glucose supraphysiologique et permet ainsi de détecter le changement de la glycémie en phase post prandiale.

Dans les 3 jours précédents le test, la patiente doit respecter un régime normal non restrictif. Le test est réalisé le matin après un jeûne de 12 heures minimum (pas obligatoire si HGPO à 50g).

Après un prélèvement sanguin à T<sub>0</sub> on procède à l'administration per os d'une dose définie standard de glucose (50g, 75g ou 100g) à diluer dans 300 ml d'eau en moins de 5mn. On réalise ensuite un suivi de l'évolution des concentrations plasmatiques de glucose dans les heures qui suivent (1heure, 2heures, voire 3 heures). Durant le test, la patiente doit être au repos et en position assise (faciliter la vidange gastrique) [126]. A noter que dans tout le protocole, la phase pré-analytique est d'une importance majeure. Ainsi le prélèvement sanguin est réalisé sur un tube contenant un anticoagulant antiglycolytique (NaF, Oxalate de K<sup>+</sup>) et ce pour éviter toute dégradation de glucose lié à un retard de dosage de la glycémie. Actuellement le dosage du glucose sanguin se fait par des techniques enzymatiques : Glucose oxydase, HK (Hexokinase), Glucose DH [52].

**b. Valeurs seuils et performances diagnostiques des différentes charges en glucose**

**- HGPO 50g (O'sullivan)**

Le test de dépistage de O'sullivan se consiste à doser la glycémie veineuse une heure après ingestion de 50g de glucose [14]. En 1993, Espinosa de Los Monteros et al. ont évalué la reproductibilité du test à 50 g, répété à deux reprises, chez 160 femmes sans DG (80 entre 12-24 SA et 80 entre 24-28 SA). Les seuils testés étaient 1,30 g/L, 1,35 g/L et 1,40 g/L. Les auteurs montraient

une bonne reproductibilité (90 %) chez les femmes non diabétiques quel que soit le terme de dépistage, mais diminuée chez les femmes diabétiques, et particulièrement si le dépistage est précoce. Ils recommandaient ainsi de faire le test entre 24-28 SA, pour avoir une meilleure fiabilité [115].

Pour une valeur seuil à 1,40 g/l, la sensibilité du test de dépistage pour le diagnostic de diabète gestationnel était égale à 79 %, sa spécificité était de 87 %, sa valeur prédictive positive de 14 % et sa valeur prédictive négative de 99 %. Pour une valeur seuil égale à 1,30 g/l (7,2 mmol/l), la sensibilité du test de dépistage était égale à 100 % et sa spécificité égale à 78 % [14].

#### **- HGPO 100 g**

L'HGPO 100g est un test de diagnostic du DG réalisé chez les femmes ayant un test de O'sullivan positif [115]. Il existe trois recommandations avec des critères de diagnostic différents : O'sullivan et Mahan, NDDG, et Carpenter-Coustan. Dans tout les cas deux valeurs sur trois sont requises pour porter le diagnostic de DG. Les critères adoptés par la 4<sup>ème</sup> conférence internationale sur le DG puis par l'ADA 2004 sont ceux de Carpenter et Coustan. Avec les critères de Carpenter et Coustan, la prévalence de la maladie augmente puisque les seuils diagnostiques sont plus bas que ceux proposés par le NDDG (**tableau III**) [14].

En 1991, Harlass et al. ont évalué la reproductibilité de la charge à 100 g, répétée à deux reprises, chez 64 femmes à risque de DG. Les critères diagnostiques étaient 1,05 - 1,90 - 1,65 - 1,45 g/L à respectivement 0 - 1 - 2 -

3 heures. Les recommandations de diététique préalable et les conditions de prélèvements étaient identiques. Les données étaient reproductibles dans 78 % des cas [127].

En 1993, Catalano et al. ont évalué la reproductibilité de ce test, répété à deux reprises, chez 38 femmes à risque de DG. Les critères diagnostiques étaient identiques à ceux de Harlass. Les données étaient reproductibles dans 76 % des cas [128].

Par ailleurs, l'application des critères de Carpenter et Coustan plutôt que ceux du NDDG conduit à une augmentation de 29 % du nombre de DG diagnostiqués chez 338 femmes nord-américaines avec test de O'Sullivan positif (seuil = 1,40 g/l) [14].

**Tableau III. Seuils glycémiques pour le diagnostic du diabète gestationnel à partir d'un test de charge oral à 100 grammes de glucose [14]**

	<b>O'Sullivan et Mahan (1964) Sang total</b>	<b>Conversion NDDG (1979) Plasma</b>	<b>Carpenter et Coustan (1982) plasma</b>
<b>A jeun</b>	0,90 g/l (5,0 mmol/l)	1,05 g/l (5,8 mmol/l)	0,95 g/l (5,3 mmol/l)
<b>1 heure</b>	1,65 g/l (9,2 mmol/l)	1,90 g/l (10,6 mmol/l)	1,80 g/l (10,0 mmol/l)
<b>2 heures</b>	1,45 g/l (8,1 mmol/l)	1,65 g/l (9,2 mmol/l)	1,55 g/l (8,6 mmol/l)
<b>3 heures</b>	1,25 g/l (6,9 mmol/l)	1,45 g/l (8,1 mmol/l)	1,40 g/l (7,8 mmol/l)
<b>Interprétation</b>	2 valeurs anormales pour le diagnostic		

- **HGPO 75 g**

L' HGPO 75g est à la fois un test de dépistage et du diagnostic de DG. Les seuils de diagnostics varient beaucoup d'une recommandation à l'autre (**Tableau IV**): entre 0,95 g/l et 1,26 g/l pour la glycémie à jeun (+ 33 %) et entre 1,40 g/l et 1,64 g/l pour la glycémie mesurée à 2 heures (+ 17 %) [14]. Certaines recommandations (4<sup>ème</sup> conférence internationale sur DG 1998, ADA 2004) ont repris les mêmes valeurs seuils que celles retenues pour l' HGPO à 100 g tandis que l'OMS préconise l'utilisation des seuils qui définissent en population générale un diabète [1].

En 1998, Weiss et al. ont évalué 60 femmes, 30 avec et 30 sans DG après un test à 75 g, et randomisées pour un nouveau test à 75 g ou à 100 g dans un délai de  $3 \pm 1,3$  jours. Les données ne montraient pas de différence significative pour les glycémies à jeun, 1 et 2 heures pour les deux tests à 75 g chez toutes les femmes et une bonne corrélation entre les mesures des 2 épreuves, ce qui indiquait une bonne reproductibilité [129].

**Tableau IV : Critères diagnostiques de diabète gestationnel après HGPO 75 g selon les recommandations [14].**

Recommandations (année)	Glycémie à jeun*	Glycémie à 1 heure*	Glycémie à 2 heures*
<b>PNCG (1996)</b>	1,10 g/l (6 mmol/l)	—	1,64 g/l (9,0 mmol/l)
<b>ADIPS (1998) Australie</b>	1,0 g/l (5,5 mmol/l)	—	1,46 g/l (8,0 mmol/l)
<b>ADIPS (1998) Nouvelle-Zélande</b>	1,0 g/l (5,5 mmol/l)	—	1,64 g/l (9,0 mmol/l)
<b>CMA (1998)</b>	0,95 g/l (5,3 mmol/l)	1,92 g/l (10,6 mmol/l)	1,61g/l (8,9 mmol/l)
<b>OMS (1999)</b>	1,26 g/l (7 mmol/l)	—	1,40g/l (7,8 mmol/l)
<b>4e conférence internationale sur le DG (1998)</b>	0,95 g/l (5,3 mmol/l)	1,80 g/l (10 mmol/l)	1,5 g/l (8,6 mmol/l)
<b>SIGN (2001)</b>	1,0 g/l (5,5 mmol/l)	—	1,64 g/l (9,0 mmol/l)
<b>ADA (2004)</b>	0,95 g/l (5,3 mmol/l)	1,80 g/l (10 mmol/l)	1,55 g/l (8,6 mmol/l)
<b>1 valeur anormale sur les 2 : OMS, PNCG, SIGN, CMA</b> <b>2 valeurs anormales sur les 3 : ADA, CMA, 4<sup>ème</sup> conférence internationale</b>			

\*: mesuré sur sang veineux plasmatique

### V.2.3.2. Autres tests

En raison de la difficulté à réaliser les tests de charge en glucose et de leur mauvaise tolérance, de nombreuses méthodes alternatives ont été proposées pour le dépistage et le diagnostic du DG.

#### V.2.3.2.1. Glucosurie

La valeur de la glycosurie pendant la grossesse est controversée et la corrélation entre la glycémie veineuse et la glycosurie est médiocre. La présence de glucose dans les urines dépend du niveau de glycémie mais aussi du taux de

filtration glomérulaire du glucose et du taux de sa réabsorption tubulaire du glucose, facteurs qui sont modifiés pendant la grossesse [14].

Le seuil rénal de glucose est abaissé pendant la grossesse, la glycosurie peut donc être faussement positive, alors que la glycémie est normale. Par ailleurs, la prise d'acide ascorbique peut donner une glycosurie faussement positive. Une glycosurie est retrouvée à un moment donné au cours de la grossesse chez environ 50 % des femmes [14].

La recherche systématique d'une glycosurie à chaque visite prénatale remonte à une époque où la glycosurie était le principal moyen disponible pour diagnostiquer un diabète. Son utilité est actuellement discutée et elle n'est ni recommandée par NICE ni l'IADPSG [130,131].

Plusieurs études ont évalué la sensibilité et la spécificité de la glycosurie pour le dépistage du DG comparé à une HGPO 75 g ou 100 g (**Tableau V**) et ont tous retrouvés une mauvaise sensibilité [132-135].

**Tableau V: Sensibilité et spécificité de la glycosurie  
pour le dépistage et le diagnostic du DG [132-135].**

Références	Type d'étude	Glycosurie Valeur Seuil n	n	Se	Sp	Pourcentage de DG dans la population étudiée (%)	Test de référence (critères d'interprétation)
<b>Watson et al. 1990</b>	prospective dépistage	Positive ≥2 détermination ≥100 mg/dl (trace) N = 104	500	27	83	4,4	50 puis 100 g**
<b>Gribbleet al. 1995</b>	Rétrospective Dépistage	Positive ≥2 détermination ≥250mg /dl (1+) N=47	2745	7	98,5	3,1	50 puis 100 g** 0-1-2-3 h 1,05- 1,90-1,65-1,45 g/l
<b>hooper 1996</b>	Rétrospective Dépistage	Positive ≤1 détermination ≥100 mg/dL (1+)	607	36	98	1,8	
<b>Buhlinget al. 2004</b>	Prospective Dépistage	Positive (trace, 1+,2+) N = 82	912	11		4,1	50 puis 75 g (0h ≥4,95-1 h ≥ 9-2h≥8)

**n** : nombre de femmes avec glycosurie/nombre de femme testées, **GAJ** =glycémie à jeun, **Se** = sensibilité, **SP** = spécialité, **DG**= diabète gestationnel, **HGPO** =hyperglycémie provoquée par voie orale.\*si la glycémie à 1h > 1,40 g/L.

### V.2.3.2.2-Glycémie à jeun

D'après la revue systématique du Health Technology Assessment de 2002, un dépistage du DG à partir de la glycémie à jeun présenterait desavantages en termes d'acceptabilité et de coût. Cependant, il existe des femmes ayant une glycémie à jeun « normale » mais une réponse glycémique « anormale » après charge en glucose [14].

La plus large étude prospective a été conduite chez 5 010 femmes brésiliennes chez qui la prévalence du DG était estimée à 7,6 % (après HGPO 75 selon les critères de l'OMS 1999). Dans cette étude, la valeur seuil de la glycémie à jeun qui permettait d'optimiser la sensibilité et la spécificité pour le dépistage du DG était égale à 0,84 g/l (4,7 mmol/l). Pour cette valeur, la sensibilité du test était de 69 %, sa spécificité de 68 %. La valeur prédictive positive était égale à 15 %, la valeur prédictive négative égale à 97 % et la réalisation du test diagnostique était nécessaire chez 35 % des femmes [115].

D'autre part dans l'étude HAPO, l'HGPO 75 a montré qu'une augmentation de la glycémie à jeun au premier trimestre serait associée à une augmentation du risque de développer au cours de la grossesse un DG et à une augmentation des risques périnataux [136]. Sur plus de 6000 patientes ayant eu une glycémie à jeun au premier trimestre et classées en sept catégories selon l'étude HAPO, le risque de développer un diabète gestationnel au cours de la grossesse, le risque de macrosomie et le risque de césarienne augmentent de façon significative et linéaire en fonction des glycémies. Les patientes ayant une GAJ  $\geq 1,05$  g/L ont été exclues. Si on compare les patientes ayant une GAJ  $\leq 0,75$  g/L et les patientes ayant une GAJ  $\geq 1$  g/L le risque de développer un diabète gestationnel augmente significativement de 1 % à 11,7 %, le risque de macrosomie augmente de 7,9 % à 19,4 % et le risque de césarienne augmente de 12,7 % à 20 % [137].

Ainsi la glycémie à jeun au premier trimestre apparaît donc comme un moyen simple, bien toléré, peu coûteux et reproductible de dépister précocement les patientes à risque. L'IADPSG recommande d'ailleurs de réaliser une GAJ au premier trimestre de la grossesse. Si celle-ci est supérieure à 1,26 g/L, la patiente

est considérée comme ayant un diabète préexistant à la grossesse. Si la glycémie est inférieure à 1,26g/L mais supérieure ou égale à 0,92 g/L, la patiente est considérée d'emblée comme ayant un DG [137]. Dans le sens inverse, l'étude HAPO montre que les risques périnataux chez les patientes ayant une glycémie à jeun  $\leq 0,80$  g/L sont très faibles. Riskin-Mashiah et al. ont également montré que la valeur prédictive négative du risque de développer un DG, quand la glycémie à jeun au premier trimestre est  $< 0,80$  g/L, est de 99 % [136].

L'étude HAPO montre une relation forte entre l'augmentation de la valeur de la glycémie à jeun et les risques périnataux, et que pour chaque augmentation de la glycémie à jeun de 1 DS (0,07 g/L), le risque de macrosomie augmente de 1,38 fois. La glycémie à jeun est aussi performante que les glycémies mesurées à H1 et H2 après 75 g de glucose [94].

#### **V.2.3.2.3. Glycémie au hasard**

La mesure de la glycémie au hasard pour le dépistage et le diagnostic du DG a été proposée par certains auteurs et elle est recommandée par la Société japonaise de diabétologie. C'est une méthode simple et peu onéreuse. Cependant toutes les études ont montré que sa sensibilité pour le dépistage du DG est faible [138-143], rendant cette méthode inexploitable sur le plan clinique (Tableau VI).

**Tableau VI : Sensibilité et spécificité de la glycémie au hasard pour le dépistage et le diagnostic du DG[138-143].**

Références	Type d'étude	Valeur seuil g/L (mmol /L)	n	Se (%)	Sp (%)	Pourcentage de GD dans la population étudiée (%)	Test de référence (critères d'interprétation)
<b>Jowet et al. 1978</b>	Prospective Dépistage	1,1 (6,1 dans les 2 h) postprandiales mesurée entre 27 et 31 SA	110°	63 37	82 92	11	75 g (OMS)
<b>Nasrat et al. 1998</b>	Prospective Dépistage	1,16 (7) dans les 2 h postprandiales 1,26 (6,4 après les 2 h postprandiales mesurée entre 28 et 32 SA)	250	16	96	1,2	75 g (OMS)
<b>Mathal et al. 1994</b>	prospective dépistage	0,9 (4,95) 1,15 (6,3) à n'importe quel moment de la journée par rapport aux repas mesurée entre 26 et 30 SA	111* 121	63 63	66 55	6,3 3,3	50 puis 100 g 0 – 1 – 2 – 3 h 0,95-1,80-1,55-1,40 g/L
<b>McElduff et al. 1994</b>	prospective Dépistage	1,1 (6,1) dans les 2 h postprandiales à 28 SA	714	46	74	4%	50 puis 100** 0 – 1 – 2 – 3 h 1,05-1,90-1,65-1,45 g/L
<b>Maegawa et al. 2003</b>	prospective Dépistage	0,95 (5,2) 1 (5,5) mesurée entre 24 et 28 SA	749	37,5 25	82 88	2,9	50 puis 75 0 – 1 – 2 h 1,0-1,80-1,50 g/L
<b>van Leeuwen et la. 207</b>	prospective Dépistage	1,24 g/L (6,8) mesurée entre 24 et SA	1301	15	98	3,7	50 puis 75** (OMS)

**GAJ** =glycémie à jeun, **Se** = sensibilité, **SP** = spécialité, **DG**= diabète gestationnel, **HGPO** =hyperglycémie provoquée parvoie orale. \*Femmes sélectionnées sur des facteurs de risque de DG, \*\*si glycémie >1,40 g/L (7,1 mmol/L) à 1 heure du test à 50 g.

#### V.2.3.2.4. Glycémies à jeun et postprandiale

La mesure des glycémies à jeun et postprandiale pour le diagnostic du DG semble être une méthode simple, peu chère et bien tolérée [115].

Peu de travaux ont porté sur l'évaluation de la glycémie postprandiale comme méthode de dépistage du DG. Les valeurs seuils sont différentes selon les études (Tableau VII) [144-147].

Dans tous les cas, la glycémie postprandiale n'a pas une bonne sensibilité pour le dépistage du DG et n'apparaît pas être une méthode pertinente ni pour le dépistage ni pour le diagnostic du DG [115].

**Tableau VII : Sensibilité et spécificité des glycémies à jeun et postprandiales pour le dépistage et le diagnostic du DG [144-147].**

Références	Type d'étude	Valeur seuil g/L (mmol /L)	n	Se (%)	Sp (%)	Pourcentage de GD dans la population étudiée (%)	Test de référence (critères d'interprétation)
Coustan et al. 1987	prospective Dépistage	1,2 (6,6) 1h postprandiale mesurée entre 25 et 33 SA	70 Dont 20* 50 **	75	94	34	50 puis 100 g** (O'Sullivan modifiés)
Roberts et al. 1997	prospective Dépistage	1,24 (6,8) 2h postprandiale mesurée à 30-32 SA	102 936 *	28,5 42		6,8 12,5	75g (OMS)
Hidar et al. 2001	prospective Dépistage	1,10 (6) 1,20(6,6) 1,30(7,1) 1,40(7,8) postprandiale mesurée à 24 et 28 SA	95	92 85 61 38	60 72 91 10 0	13,6	50 puis 75 g (OMS)
Agarwal et al. 2007	prospective Dépistage	0,85 (4,7) à jeun 0,95 (5,2) 2h postprandiales 1 <sup>er</sup> visite prénatale	708	80 80	27,5 47		75 g (OMS)

GAJ =glycémie à jeun, Se = sensibilité, SP = spécificité, DG= diabète gestationnel, HGPO =hyperglycémie provoquée par voie orale. \*Femmes sélectionnées sur des facteurs de risque de DG, \*\*si glycémie >1,30 g/L (7,1 mmol/L) à 1 heure du test à 50 g. \*20 femmes avec DG présumé \*\*50 présumés normales.

#### **V.2.3.2.5. Protéines glyquées**

La glycation des protéines est un processus chimique non enzymatique et irréversible de liaison du glucose aux protéines plasmatiques. Le degré de formation de ces protéines glyquées est déterminé par le niveau glycémique moyen et la durée d'exposition.

##### **IV.2.3.2.5.1. HbA1c**

Son utilisation comme test de dépistage du DG pose plusieurs problèmes. L'érythropoïèse est augmentée pendant la grossesse, la population érythrocytaire des femmes enceintes est donc plus jeune. Par ailleurs il n'y a aucune norme établie pour la grossesse [115].

Certaines études ont évalué la sensibilité de l'HbA1c pour le dépistage du DG comparée à une HGPO 75 g ou 100 g (**Tableau VIII**) [148-152].

Les résultats montrent que l'HbA1c a une faible sensibilité et que les valeurs d'HbA1c chez les femmes avec et sans DG sont très proches, rendant inutilisable en pratique clinique cet examen pour le dépistage du DG [115].

La mesure du taux d'HbA1c n'apparaît pas être une méthode pertinente pour le dépistage d'un DG et aucune société ne le recommande [115]. Seule l'IADPSG propose l'HbA1c comme une alternative pour dépister un diabète préexistant à la grossesse au cours du 1<sup>er</sup> trimestre du DG [5].

**Tableau VIII : Sensibilité et spécificité de l'HbA1c pour le dépistage  
et le diagnostic du DG [148-152].**

Références	Type d'étude	HbA1c Valeur seuil (%)	n	Ethnie	Se (%)	Sp (%)	Pourcentage de DG dans la population étudiée (%)	Test de référence (critères d'interprétation)
<b>cefalu et al.1990</b>	Prospective Dépistage	4,6 +2 DS mesurée au cours de l'HGPO 100g 26-28 SA	97°		23	87	13	100g (NDDG)
<b>Puavilal et al .1993</b>	Prospective Dépistage	5,6 % mesurée au cours de l'HGPO 100g entre 24 et 28 SA	334	Inde	66,7	61	7,2	50 puis 100g 0-1-2-3 h 1,05-1 ,90-1,65-1,45g/L
<b>Agarwal et al.2001</b>	Prospective Dépistage	5,5% Et 5% Mesurée à jeun à 27 SA	430	66 ,3% Arabes, 29,1% Indiens, 3,3% autres, 1,3% indisponibles	73 92	66 28	27	100g (Carpenter et Coustan)
<b>Maegawa et al.2003</b>	Prospective Dépistage	4,8 Et 5,8 mesurée entre 24 et 28 SA	749	Japonais	37,5 12,5	73 100	2,9	50 puis 75g 0-1-2 h 1,0-1 ,80-1,50 g/L
<b>Agarwal et al.2005</b>	Prospective Dépistage	< 5,5 Et ≥ 7,5 Mesurée entre 24 et 28 SA	442	90 % Arabes, 1,6 % Indiens, 8,4 % autres,	82 7	21 96	19	75 g (OMS)

**GAJ** =glycémie à jeun, **Se** = sensibilité, **SP** = spécialité, **DG**= diabète gestationnel, **HGPO** =hyperglycémie provoquée par voie orale.

\*Femmes sélectionnées sur des facteurs de risque de DG, \*\*si glycémie >1,40 g/L à 1 heure du test à 50 g.

#### **V.2.3.2.5.2. Fructosamine**

La fructosamine représente la fraction glyquée des protéines sériques dont la protéine majoritaire est l'albumine. La demi-vie de l'albumine est de 19 jours, et la fructosamine reflète donc l'équilibre sur les 3 semaines qui précèdent le dosage. Son utilisation comme test de dépistage du DG pose plusieurs problèmes, il n'existe pas de norme établie pour la grossesse, la technique du dosage n'est pas standardisée et la valeur de la fructosamine varie en fonction du taux d'albumine qui diminue pendant la grossesse [115].

Plusieurs études ont évalué la sensibilité et la spécificité de la fructosamine pour le dépistage du DG comparé à une HGPO 75 g ou 100g (**tableau IX**) [148,153-157,150]. Les résultats sont discordants n'autorisent pas son utilisation comme moyen de dépistage et de diagnostic du DG [115].

**Tableau IX: Sensibilité et spécificité de la fructosamine pour le dépistage et le diagnostic du DG [148,153-157,150].**

Références	Type d'étude	Fructosamine Valeur seuil (%)	n	Ethnie	Se (%)	Sp (%)	Pourcentage de GD dans la population étudiée (%)	Test de référence (critères d'interprétation)
<b>cefalu et al.1990</b>	Prospective Dépistage	2,02 +2 DS mmol/L mesurée au cours de l'HGPO 100g 26-28 SA	97°		15,4	97,6	13	100g (NDDG)
<b>Nasrat et al .1990</b>	Prospective Dépistage	90°percentile de taux de fructosamine de la population de référence pour l'âge gestationnel mesurée aux trois trimestres	98°		50	90	6	75 0-2 h 1,05- 1 ,80g
<b>Corcoy et al .1995</b>	Prospective Dépistage	1,81 + 0,13mmol/L	48DG/569		8,3	100	8	50puis 100g(Carpenter et Coustan )
<b>Uncu et al.1995</b>	Prospective Dépistage	2,85mmol/L 24-28 SA	42		71	46	33	50puis 100g 0-1-2-3 h 1,05-1,90-1,65 1,45 g/L
<b>Hughes et al.1995</b>	Prospective Dépistage	215µmol \L 210µmo\L mesurée au cours de l'HGPO 100g entre 26 et 32 SA	682		79	77	24	50 puis 100g 0-1-2-3 h 0,95-1 ,80-1,55- 1,40g\L
<b>Weerasekera et al. 2000</b>	Prospective Dépistage	265µmol\L Mesuree au cours de l'HGPO 75g 28 SA	210		87 ,5	94 ,5	8	75g 0-2h 1,44-1,44 à 2g/j
<b>Agarwal et al.2000</b>	Prospective Dépistage	215µmol\L 210µmol\L Mesuree à jeun à 27 SA	430	66 ,3% Arabes, 29,1% Indiens, 3,3% autres, 1,3%indisponibles	83 92	34 23	27	100g (Carpenter et Coustan)

**GAJ** =glycémie à jeun, **Se** = sensibilité, **SP** = spécialité, **DG**= diabète gestationnel, **HGPO** =hyperglycémie provoquée par voie orale. \*Femmes sélectionnées sur des facteurs de risque de DG, \*\*si glycémie >1,40 g/L à 1 heure du test à 50 g.

**Au total**, l'HGPO est le test de choix pour le dépistage et le diagnostic du DG. Aucune des méthodes alternatives (glycémie à jeun, HbA1c, glycosurie, glycémie postprandiale, glycémie auhasard) n'a fait la preuve de son efficacité ni pour le dépistage, ni pour le diagnostic du DG et aucune n'est recommandée par les sociétés savantes pour le dépistage ni pour le diagnostic du DG entre 24 et 28 SA.

En revanche, au premier trimestre de la grossesse, la mesure de la glycémie à jeun peut être retenue pour dépister un diabète préexistant chez les femmes avec des facteurs de risque. De même, la mesure de l'HbA1c ou de la glycémie au hasard peut être utilisée pour le dépistage d'un diabète préexistant méconnu.

#### **V.2.4. Modalités de dépistage et de diagnostic**

##### **V.2.4.1. Stratégie en deux temps**

La stratégie en deux temps se compose d'un test de dépistage O'sullivan et d'un test de diagnostic HGPO à 100g réalisé si le premier se révèle positif.

En cas de dépistage positif (seuil 1.30 ou 1.40 g/L), l'HGPO à 100g est réalisé idéalement dans un délai ne dépassant pas 7j afin d'optimiser la prise en charge. A noter cependant que si la glycémie au cours du test de O'sullivan est  $\geq 2$  g/L, le diagnostic du diabète est posé et ne nécessite pas de test de confirmation [115].

#### **V.2.4.2. Stratégie en un temps : HGPO 75 g [14]**

Consiste à réaliser d'emblée une HGPO à 75g. Le résultat permettrait de poser le diagnostic sans avoir recours à un second test pour confirmation. C'est cette stratégie qui a été utilisée dans l'étude HAPO.

#### **V.2.4.3. Arguments conditionnant le choix d'une stratégie**

La stratégie en deux temps serait moins onéreuse que celle en un temps, car dans 40 à 60 % des cas, le diagnostic d'élimination du DG est posé dès le dépistage à 50 g [158]. Par ailleurs, le test de O'Sullivan est simple: pas besoin d'être à jeun, réalisable à tout moment de la journée, et ne nécessite qu'une seule prise de sang (1h). Cependant cette stratégie peut nécessiter deux tests différents, ce qui la rend beaucoup plus contraignante et une latence de trois semaines entre la réalisation du premier et du second test [115]. Ce qui retarde la prise en charge des patientes ayant un DG.

D'autre part, l'HGPO à 100 g est très mal tolérée par les femmes enceintes (nausées, vomissements, sensations de malaise), ce qui explique les nombreux abandons du test de confirmation [15]. Ainsi, trois travaux ont montré que des femmes ayant un test de dépistage à 50 g anormal ne pratiquent pas le 100 g dans 31 %, 10 % et 23 % des cas [159]. Une étude Marocaine a également montré que 53% femmes dépistées positives n'ont pas réalisé le test diagnostic [11].

En contre partie la stratégie en 1 temps (75g) permet une réduction du délai de diagnostic et de ce fait, une réduction du retard à la prise en charge [115]. Elle a également une meilleure tolérance avec moins de nausées (10 % d'échecs liés aux vomissements) [159]. C'est d'ailleurs cette stratégie qui a été utilisée dans l'étude HAPO.

#### **V.2.4.4. Récapitulatif des différentes recommandations**

Avant 2008, il existait plusieurs recommandations internationales qui diffèrent par le type de dépistage (ciblé ou systématique), par la stratégie à utiliser (en 1 temps ou 2 temps) ainsi que par les valeurs seuils retenues (**Tableau X**) [115].

**Tableau X : Historique des recommandations internationales [115].**

Année Sociétés	Méthodes	Terme de la grossesse	valeurs seuils diagnostiques
1964 O'sullivan et mahan	2 temps 50 g puis 100 g		100 g : 0-1-2-3 heures 0,90-1,65-1,43-1,27* g/L 5,0-9,2-8,1-6,9 mmol/L sang total**
1979 NDDG	2 Temps 50 g puis 100 g		100 g : 0-1-2-3 heures 1,05-11,90-1,65-1,45 g/L 5,8-10,6-9,2-8,1 mmol/L Plasma veineux**
1980 OMS	1 Temps 75 g		75 g : 0-2 heures 1,26-1,40 g/L 7 - 7,8 mmol/L Plasma veineux***
1982 carpenter et coustan	2 temps 50 g puis 100 g	24-33 SA	100g : 0-1-2-3 heures 0,95-1,80 -1,57-1,40 g/L 5,3-10,1-8,7-1,8 mmol/L Plasma veineux**
1991 3 <sup>ème</sup> Workshop	la methode en 1 temps (75 g) peut remplacer celle en 2 temps (50g puis 100 g)		
1996 CNGOF Alfediam	2 temps 50 g puis 100 g	si risque ; 1 <sup>er</sup> visite puis 24-28 SA voire 32 SA sinon : 24-28 SA	100 g : 0-1-2-3 heures 0,95-1,80 -1,55-1,40 g/L 5,3-10,1-8,7-7,8 mmol/L Plasma veineux**
1996 EASD	1 temps 75 g	28 SA	75 g : 0-2 heures 1,10/1,45-1,63/2,0 g/L 6/8-9/11 mmol/L Plasma veineux***
1997 4 <sup>ème</sup> Worshop	pas de consensus. Nécessite de développer une méthode universelle pour la détection des grossesses a risque de complications.		
	1 ou 2 temps 50 g puis 100 g ou 75 g ciblé	24-28 SA	100g : 0-1-2-3 heures 0,95-1,80-1,55-1,40 g/L 5,3-10,1-8,7-7,8 mmol/L 75 g : 0-1-2 heures 0,95-1,80-1,55 g/L 5,3-10,0-8,6 mmol/L Plasma veineux***
1999 OMS	1 temps 75 g systématique	24-28 SA	75 g : 0-2 heures 1,05-1,40 g/L 5,7-7,7 mmol/L Plasma veineux***
2001 ACOG	26 temps 50 g puis 100 g ciblé	24-28 SA	100 g : 0-1-2-3 heures 0,95 -1,80 -1,55 -1,40 g/L 5,3 -10,1-8,7 -7,8 mmol/L Plasma veineux*** (ou critères NDDG)
2002-2008ADA	2 Temps (50g puis 100g) Voire 1Temps (75g) Ciblé	Si haut risque : 1 <sup>er</sup> visite puis 24-28 SA Si moyen risque : 24-28 S	100g : 0-1-2-3 heures 0,95-1,80-1,55-1,40g/L 5,3-10,1-8,7,8mmol/L** 75g :0-1-2heures 0,95-1,80-1,55g/L 5,3-10,1-5,7 mmol/L*** Plasma veineux
2005HAS	Pas de recommandations	Rapport de synthèse	2005HAS [6]
20075 <sup>e</sup> Worschop	Pas de recommandations	Attendre résultats HAPO	2007 5 <sup>e</sup> Worschop [19]
2008NICE	1 Temps 75 g ciblé	Si ATCD DG : 19-48 SA Si risque : 24-28 SA	75g :0-2 heures 1,26-1,40g/L 7-7,8 mmol/L Plasma veineux***
2008US Task Force	2 Temps ciblé	S 24-28 SA	100g :0-1-2-3 heures 0,95-1,80-1,55-7,8 mmol/L Plasma veineux**
*Valeurs arrondies par o'sullivan, ** Valeurs anormales pour le diagnostic, ***1 Valeur anormale pour le diagnostic SA : Semaine aménorrhée, ATCD : Antécédent.			

### **V.2.5. Nouvelles recommandations : tests, méthodes et valeurs seuils**

L'HAPO study initiée en 2002 avait comme objectif de déterminer le seuil glycémique qui serait associé aux complications materno-fœtales du DG [94]. Les résultats de cette étude publiés en 2008 ont montré qu'il existait une relation continue et linéaire entre la morbidité materno-fœtale et les niveaux glycémiques ce qui explique qu'il a été difficile de définir des seuils de glycémie permettant le diagnostic de DG (**Figure 11**) [94].

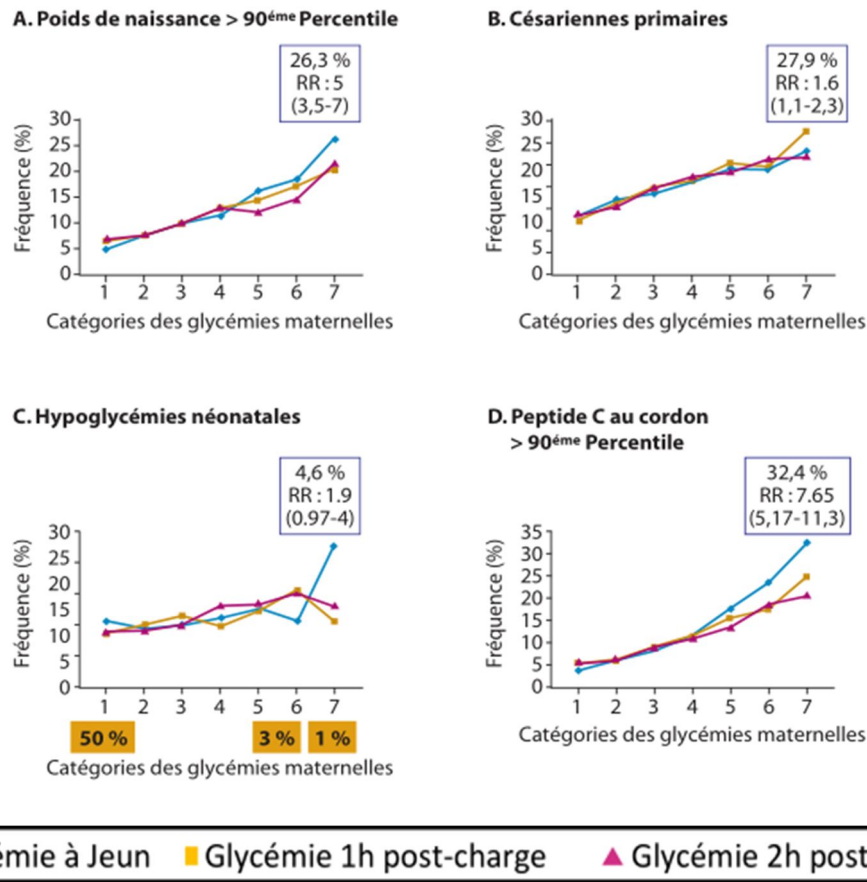


Figure 11. Relation entre glycémie maternelle et morbidité materno-fœtale dans l'étude HAPO [94].

Résultats de l'étude HAPO : fréquence des principales complications périnatales selon 7 catégories de glycémie.

Pour la glycémie à jeun : glycémie de <0,75 g/L à ≥1g/L par palier de 0,05g/L.

Pour la glycémie à 1 heure : de ≤ 1,05 g/L à ≥ 2,12 g/L par palier de 0,20 g/L.

Pour la glycémie à 2 heures : de ≤0,9 g/L à ≥ 1,78 g/L par palier de 0,18 g/L.

Le travail sur l'établissement des valeurs seuils a été alors confié à un autre groupe international, l'IADPSG (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group) [131].

Les principaux critères de jugement retenus par l'IADPSG pour définir les valeurs seuils ont été la macrosomie fœtale (poids de naissance  $\geq$  90 e percentile) et l'hyperinsulinisme fœtal [137].

Pour déterminer les nouvelles valeurs seuils, l'IADPSG a défini comme valeurs glycémiques de référence les valeurs moyennes de la GAJ (0,81 g/L ou 4,5 mmol/L), glycémie à une heure (1,34 g/L ou 7,4 mmol/L) et glycémie à deux heures (1,11 g/L ou 6,2 mmol/L) définies dans HAPO. À ces valeurs glycémiques moyennes ont été ajouté l'écart glycémique correspondant à une augmentation du risque de complications, telles que la macrosomie et l'hyperinsulinisme [131].

Les calculs ont été faits pour un OR à 1,5 et 2. Pour un OR à 1,5, la prévalence du DG était de 25 % et pour un OR à 2, la prévalence était de 8,8%, ce qui diminuait de façon importante la sensibilité du test de dépistage. C'est finalement le seuil de 1,75 qui a été retenu, l'OR ajusté à 1,75 qui a été retenu [131].

Ainsi pour avoir un odds ratio (OR) autour de 1,75 pour les risques choisis (macrosomie et hyperinsulinisme fœtal), il fallait augmenter la GAJ de 0,6 mmol/L, la glycémie à une heure de 2,6 mmol/L et la glycémie à deux heures de 2,3 mmol/L (**Tableau XI**)[131].

**Tableau XI:OR ajustés et intervalle de confiance de l'association entre les valeurs glycémiques et les issues périnatales. OR calculés pour une augmentation de 0,6 mmol/L de la GAJ, de 2,6 mmol/L de la glycémie à 1 heure et de 2,3 mmol/L de la glycémie à 2 heures. Cette augmentation correspond à la différence entre les nouvelles valeurs seuils définies par l'IADPSG et les valeurs glycémiques moyennes de la cohorte HAPO [131].**

Risques maternels et fœtaux	<u>Glycémie à jeun</u>		<u>Glycémie à 1 h</u>		<u>Glycémie à 2 h</u>	
	OR	IC	OR	IC	OR	IC
Poids de naissance > 90 ème percentile	1,68	1,56–1,80	1,75	1,63–1,87	1,77	1,63–1,92
Taux de peptide C au cordon > 90 ème percentile	2,02	1,85–2,21	1,76	1,62–1,91	1,75	1,59–1,92
% de masse grasse > 90 ème percentile	1,62	1,49–1,75	1,72	1,60–1,86	1,72	1,57–1,87
Prééclampsie	1,40	1,26–1,56	1,45	1,31–1,60	1,57	1,40–1,77
Accouchement prématuré	1,16	1,05–1,28	1,29	1,18–1,40	1,31	1,19–1,44
Césarienne	1,18	1,11–1,26	1,16	1,09–1,23	1,14	1,06–1,22
Dystocie des épaules ou traumatisme	1,30	1,07–1,58	1,36	1,14–1,62	1,43	1,16–1,76
Hypoglycémie néonatale clinique	1,24	1,05–1,46	1,21	1,03–1,40	1,18	0,99–1,41
Hyperbilirubinémie	1,00	0,92–1,09	1,17	1,08–1,26	1,14	1,04–1,25
Admission en soins intensifs	0,99	0,91–1,08	1,11	1,03–1,20	1,16	1,05–1,27

En 2010, le groupe d'experts international de l'IADPSG a définie les nouvelles valeurs seuils et a proposé un consensus international sur les modalités de dépistage et de diagnostic du DG.

- Au premier trimestre de la grossesse :

Les experts recommandent de réaliser une glycémie à jeun ou une hémoglobine HbA1c en début de grossesse afin de dépister les patientes ayant un diabète antérieur et méconnu. Ainsi les patientes présentant une GAJ  $\geq 1,26$  g/l ou une HbA1C  $\geq 6,5$  % sont considérées comme ayant un diabète préexistant (**Figure 12**).

Si une patiente présente une GAJ  $\geq 0,92$  g/l (mais  $< 1,26$  g/l), elle est considérée d'emblée comme ayant un diabète gestationnel et doit être prise en charge précocement. Seules les patientes ayant une GAJ  $< 0,92$  g/l bénéficieront du test de charge à 75 g de glucose entre la 24<sup>ème</sup> et la 28<sup>ème</sup> SA [137].

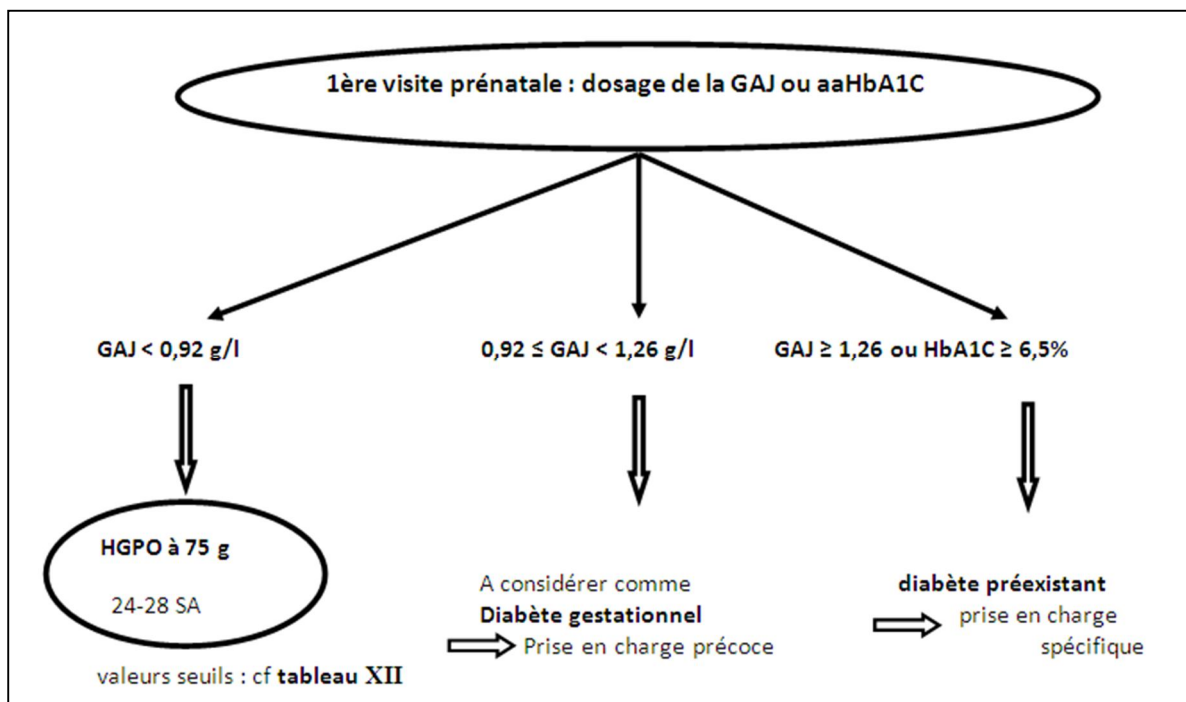


Figure 12: Stratégie de dépistage du diabète gestationnel proposée par l'IADPSG [137].

- Entre la 24<sup>ème</sup> et la 28<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée :

Une seule valeur pathologique suffit à poser le diagnostic de diabète gestationnel. Les valeurs seuils sont celles définies dans le tableau XII [131].

**Tableau XII : Seuils glycémique proposés par l'international Association of Diabetes Pregnancy Study Group pour le diagnosyc du DG [131]**

Seuil glycémique avant et après charge orale de 75 g de glucose		
Glycémie à jeun	≥ 0,92 g/L	≥ 5,1 mmol/L
et/ou glycémie à 1 heure	≥ 1,80 g/L	≥ 10,0 mmol/L
et/ou glycémie à 2 heures	≥ 1,53 g/L	≥ 8,5 mmol/L

L'IADPSG ne se prononce cependant pas sur le caractère ciblé ou universel de ce dépistage et conseille d'adapter le mode de dépistage en fonction de la prévalence du diabète dans la population choisie [137].

#### **V.2.5.1.Recommandations Françaises : (Figure 13)**

En France, la (SFD), le (CNGOF) et la(SFP) ont proposé un référentiel commun. Ils ont recommandé [6,160] que soit réalisé un dépistage ciblé, fondé sur la présence de facteurs de risque et ce dès le premier trimestre de grossesse.

Les facteurs de risque retenus sont :

- âge ≥ 35ans
- IMC ≥ 25 kg/m<sup>2</sup>
- Antécédent de diabète gestationnel
- Antécédent de macrosomie
- Antécédent de diabète de type 2 chez un ou plusieurs apparentés du 1<sup>er</sup> degré.

En présence d'au moins un facteur de risque, la méthode de dépistage proposée est la suivante :

- Au premier trimestre de grossesse, réalisation d'une glycémie à jeun, afin de dépister un éventuel diabète préexistant.

Les critères d'interprétation sont les mêmes que ceux proposés par l'IADPSG.

Notons que l'avis des experts français, se distingue de l'IADPSG concernant le dosage de l'HbA1c comme outil de dépistage du diabète préexistant au premier trimestre de grossesse. En cas de DT2 découvert en début de grossesse (glycémie à jeun  $\geq 1,26$  g/L), la mesure de l'HbA1c pourrait être utile pour préciser l'équilibre glycémique périconceptionnel [6].

- Entre la 24<sup>ème</sup> et la 28<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée, réalisation d'une HGPO à 75 g de glucose, chez toutes les femmes présentant une glycémie à jeun  $< 0,92$  g/l, pour le dépistage du diabète gestationnel.

Les valeurs seuils fixées sont également celles recommandées par l'IADPSG.

Les experts précisent qu'en cas de normalité du dépistage entre la 24<sup>ème</sup> et la 28<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée, il n'y a pas d'argument pour répéter ultérieurement le dépistage à titre systématique [160].

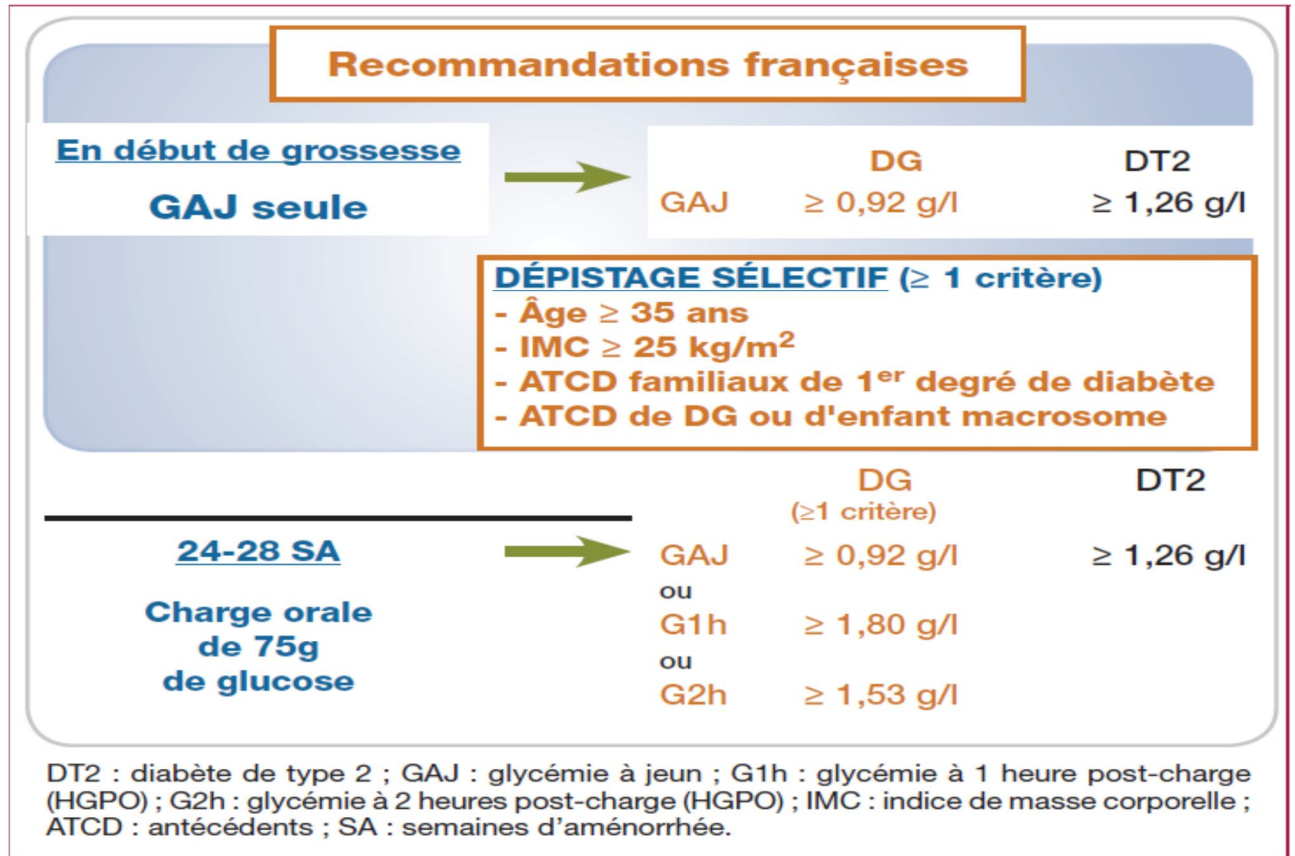


Figure 13 : Référentiel français proposé par le CNGOF, la SFD et la SFP pour le dépistage et le diagnostic du DG [160]

### **V.2.5.2. Conséquences de l'application des nouveaux seuils de l'IADPSG**

L'utilisation des nouveaux critères diagnostiques de l'IADPSG modifierait la prévalence du DG. Les résultats montraient qu'avant l'application des seuils de l'IADSPG, la prévalence moyenne du DG était de 9,3 %. L'application des critères de l'IADSPG, fait que 17,8% des patientes présenteraient un DG [161].

Moses et al. ont évalué, en Australie, de façon prospective, la prévalence du DG selon les critères IADPSG comparativement aux critères de l'Australasian Diabetes in Pregnancy Society (ADIPS), sur une durée de 6 mois, et ont montré une augmentation significative de la prévalence du DG, passant de 9,6 % à 13,0 % ( $p < 0,001$ ) [162].

En Algérie, Bachaoui et al. ont comparé la prévalence du DG selon les critères de l'OMS et selon les critères de l'ADPSG. Ils ont rapporté une augmentation de prévalence du DG de 9,34 % à 19,6 % [12].

L'étude de 2013 de Wery et al. a également porté sur l'impact des critères de dépistage sur la prévalence du DG. Cette étude rapporte une prévalence du DG de 14%, après application des seuils diagnostics de l'IADSPG alors qu'une autre étude menée dans la même région, avant la mise en place des recommandations, rapportait une prévalence de 6,3% [163].

En 2012 Savona-Ventura et al. ont recruté un total de 1368 femmes enceintes originaires du bassin méditerranéen. Le DG a été mise en évidence chez 119 d'entre elles (8.7 %) selon les critères de l'ADA, chez 268 (19.6 %) selon ceux de l'OMS et chez 364 (26.6 %) selon ceux de l'ADPSG [7].

Au Maroc, Bouhsain et al. ont appliqué les seuils de l'IADPSG à leur population et ont retrouvé une augmentation de la prévalence de 8,2 à 14 % [11].

**Au total**, l'utilisation des critères de l'IADPSG entraîne une augmentation importante de la prévalence du DG. Ce qui pose incontestablement la question de la prise en charge thérapeutique de ces femmes.



*VI. Prise en charge médicale  
et obstétricale du diabète  
gestationnel*

## **VI.1. Prise en charge médicale**

### **VI.1.1. Intérêt du traitement**

L'étude ACHOIS [98] publiée en 2005 est la principale étude d'intervention dans le cadre du DG. Il s'agit d'une étude australienne, multicentrique, randomisée, dont le but était d'évaluer l'efficacité d'une prise en charge associant diététique, auto-surveillance glycémique et insulinothérapie chez des femmes ayant eu un DG.

Le principal critère d'évaluation était un critère composite associant les décès néonataux, les événements liés à la morbidité néonatale (dystocie des épaules, fractures osseuses et paralysies nerveuses), définissant les « complications périnatales graves » [98].

Cette étude a démontré le bénéfice de traiter de façon intensive les femmes avec un DG selon les recommandations qui étaient précisées dans ce travail puisque les complications périnatales graves sont 2 à 4 fois plus fréquentes chez les femmes non traitées.

Les résultats de cette étude apportent des éléments de réponse mais ne permettent pas de préciser le niveau d'hyperglycémie pour lequel une intervention est bénéfique ni les objectifs glycémiques à atteindre.

Une autre étude de NICHD [116] a évalué l'intérêt de la prise en charge des formes modérées de DG sur la morbidité materno-fœtale. Il s'agit d'une étude multicentrique, randomisée, de 958 femmes vues entre 24 et 31 semaines de gestation, ayant une glycémie à jeun inférieure à 0,95 g/l mais un résultat anormal lors du test de tolérance au glucose. Les patientes étaient randomisées

soit dans le groupe « traitement » (n = 458), soit dans le groupe « contrôle » (n = 473).

Le groupe « contrôle » a été suivi de façon habituelle, alors que le groupe « traitement » a eu une prise en charge diététique associée à une auto-surveillance glycémique et à une insulinothérapie si besoin. Le critère de jugement principal choisi était un critère composite regroupant la prématurité, la mortalité périnatale et les complications néonatales incluant l'hyper-bilirubinémie, l'hypoglycémie, l'hyper-insulinémie et les traumatismes obstétricaux. Cette étude n'a pas pu montrer de différence significative entre les 2 groupes en ce qui concerne le critère composite. Par contre, on observe une diminution du poids de naissance, de la macrosomie définie par un poids de naissance de plus de 4 kg, de la graisse néonatale, de la dystocie des épaules ainsi que du taux de césarienne.

La prise en charge des formes modérées était également associée à une réduction de la pré-éclampsie et de l'HTA gravidique. Il convient de noter que la prise de poids a été moins importante dans le groupe « traitement » que dans le groupe « contrôle » ( $2,8 \pm 4,5$  kg versus  $5,0 \pm 3,3$  kg ;  $p < 0,001$ ) [116].

Ces essais, qui ont été comparés à un groupe « intervention diététique », « auto-surveillance glycémique » et si besoin « insulinothérapie » à un groupe « contrôle » ne recevant qu'une prise en charge standard sont en faveur d'un traitement intensif du DG, même dans les formes modérées, tout au moins en ce qui concerne les complications materno-fœtales à court terme.

En Mars 2014, un examen systématique et une méta-analyse a été réalisée. Elle avait pour but d'évaluer l'efficacité et la sécurité de traitement des femmes enceintes avec un DG par rapport aux soins prénatals d'habitude. Dix études impliquant 3881 patients ont contribué à la méta-analyse. Les résultats indiquent que le traitement de DG réduit significativement le risque de macrosomie (RR, 0,47, IC 95%, 0,38 à 0,57), LGA (large for gestational age births) (RR, 0,55, IC 95%, 0,45 à 0,67), dystocie de l'épaule (RR, 0,42; IC à 95%, de 0,23 à 0,77) et l'hypertension artérielle gestationnel (RR, 0,68; IC à 95%, de 0,53 à 0,87) .Toutefois, aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes concernant la mortalité périnatale/néonatale, l'hypoglycémie néonatale, traumatisme de la naissance, les naissances prématurées, la pré-éclampsie, césarienne et l'induction du travail [164].

### **VI.1.2. Traitement du diabète gestationnel**

L'IAPDSG a préconisé une prise en charge du DG associant des mesures hygiéno-diététiques, une autosurveillance glycémique, et une éventuelle insulinothérapie (**Figur 14**) [165].

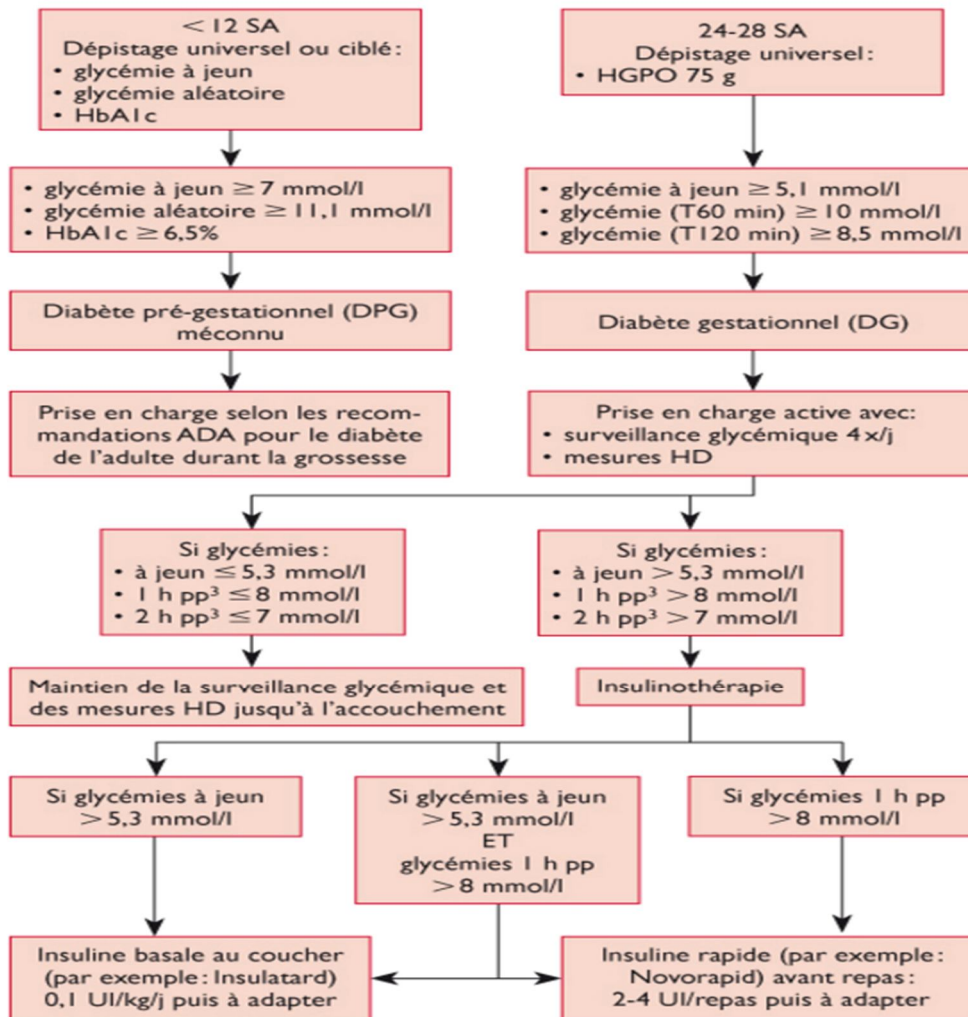


Figure 14 : Algorithme de traitement selon l'IADPSG [165]

SA : semaines d'aménorrhée ; HD : hygiéno-diététiques ; pp : post-prandiale ;

ADA : American diabetes association.

### **VI.1.2.1. Mesures hygiéno-diététiques**

#### **VI.1.2.1.1. Diététique :**

La prise en charge optimale sur le plan nutritionnel est celle qui permet d'assurer les besoins nutritionnels nécessaires à la grossesse et qui permet de maintenir l'euglycémie tout au long de la gestation. Cependant il n'y a à ce jour pas de véritable consensus quant à la prise en charge nutritionnelle au cours du DG.

Dans tous les cas, il convient de réduire le gain de poids, obtenir une euglycémie et éviter la cétonémie. Bien qu'il n'y ait pas d'essais cliniques évaluant la meilleure stratégie sur le plan nutritionnel que ce soit pour les DG avec ou sans surpoids, il semble que proposer 30 kcal/kg de poids chez une patiente de poids normal, 24 kcal/kg en cas de surpoids et 12 kcal/kg en cas d'obésité morbide permet d'attendre ces objectifs [166].

Une étude randomisée a évalué le bénéfice de la restriction en hydrates de carbone associée à l'autosurveillance glycémique (ASG) dans le DG. Elle a montré que les femmes qui consommaient le moins d'hydrates de carbone avaient des glycémies postprandiales à 1 heure significativement plus basses que celles qui avaient une diététique riche en hydrates de carbone (1,10 g/l vs 1,32 g/l ;  $p < 0,04$ ). Dans ce groupe, il y a eu moins de patientes qui ont eu besoin d'une insulinothérapie (5 % vs 33 % ;  $p < 0,05$ ). En ce qui concerne la morbidité materno-fœtale, il y a eu moins de macrosomie (9 % vs 42 % ;  $p < 0,05$ ) et moins de césarienne pour dystocie et macrosomie (3% vs 48 % ;  $p < 0,05$ ) [167].

L'American Diabetes Association préconise une diététique avec 55 % d'hydrates de carbone dont 12,5 % au petit déjeuner, 28 % aux autres repas en plus des 3 collations. Ceci est basé sur le lien direct entre la réponse glycémique postprandiale et le contenu en hydrates de carbone [168].

Peu d'études ont porté sur l'intérêt des glucides à indice glycémique (IG) bas. Leur consommation permettrait:

- Une diminution de l'excursion glycémique postprandiale par rapport aux glucides à IG élevé (étude observationnelle non randomisée chez 14 femmes non enceintes et 12 femmes enceintes sans DG [169]).
- Une diminution du recours à l'insuline de 30 % (63 femmes avec DG randomisées comparant deux types d'apport glucidique (175 g de glucides à IG bas ou élevé)) [170].
- Une diminution significative du poids de naissance et une augmentation des enfants de poids de naissance < 10e percentile chez des femmes sans DG [169].

Il n'est cependant pas recommandé d'utiliser un régime inférieur à 1800 kcal/24 h, car la production de corps cétoniques pourrait être délétère pour le développement intellectuel de l'enfant. La recherche de corps cétoniques urinaires ou sanguins peut être d'ailleurs utile lorsqu'on suspecte des apports caloriques trop restrictifs [96].

La stratégie diététique consiste en [171]:

- une répartition des glucides sur la journée en plus petites quantités ;
- une limitation voire une suppression des sucres ajoutés (sucre, confiture...)
- suppression de toute boisson sucrée (jus de fruits, soda) ;
- un apport de fibres (légumes) et de matières grasses (en quantités contrôlées) permet de ralentir l'absorption des glucides et contribue à baisser les glycémies postprandiales.

Une alimentation sous forme de 3 repas par jour et 2 à 3 collations est proposée [171]. Les collations permettent le fractionnement et la répartition des apports glucidiques sur la journée (donc d'éviter des apports trop importants de glucides aux repas principaux) afin de limiter les hyperglycémies postprandiales. La collation en soirée a toute son importance pour limiter le jeûne de la nuit et éviter des glycémies élevées à jeun et/ou postprandiales du matin élevées [171].

#### **VI.1.2.1.2. Activité physique**

L'activité physique (AP) fait partie d'une prise en charge plus globale. Les études manquent de puissance pour pouvoir conclure à un impact de l'activité physique seule sur les événements périnataux. Néanmoins, une AP régulière participe à améliorer les glycémies postprandiales, à diminuer le recours à l'insuline et à améliorer l'insulinosensibilité. Les experts recommandent une activité physique régulière, en l'absence de contre-indication obstétricale, d'au moins 30 minutes 3 à 5 fois par semaine [166].

Il y a cependant peu d'études sur l'aptitude de l'activité physique à retarder ou prévenir le DG chez des femmes à risque et il n'y a pas assez d'études sur les programmes d'activité physique visant à améliorer le contrôle métabolique chez des femmes présentant un DG [168].

### **VI.1.2.2. Autosurveillance glycémique (ASG)**

L'autosurveillance glycémique (ASG) est l'une des mesures de la prise en charge du DG mais le niveau de preuves dans la littérature n'est pas encore suffisant pour démontrer son bénéfice. Ces modalités (fréquence, horaire, durée) ne font pas consensus. Néanmoins, l'ASG permet en pratique aux femmes d'adapter leur diététique et d'aider l'équipe médicale à la décision d'instaurer l'insuline. Lorsque les femmes sont traitées par insuline, l'ASG est indispensable pour adapter les doses d'insuline [166].

#### **VI.1.2.2.1. Intérêt de l'ASG**

L'ASG glycémique permet aux femmes de vérifier leur glycémie au cours de la journée et ainsi d'adapter leur régime alimentaire ou leur insulinothérapie sous les conseils du médecin traitant et de la diététicienne ; ce mode de contrôle permet en fait d'impliquer les femmes enceintes dans leur propre prise en charge et devrait être maintenue tout au long de la grossesse [165].

D'autre part la pratique de l'ASG permet de détecter précocement le moment de la mise en route de l'insulinothérapie, puisque l'insulinorésistance et l'intolérance au glucose tendent à se majorer au cours de la grossesse. Une étude a démontré que l'utilisation de l'autosurveillance glycémique quotidienne (à jeun et trois postprandiales), comparativement à la surveillance glycémique hebdomadaire,

amène à prendre plus souvent la décision d'insulinothérapie (50 % versus 21 %) [172].

L'étude ACHOIS a inclus des DG entre 24 et 34 semaines de gestation qui ont été randomisées soit parmi un groupe témoin soit parmi un groupe intervention avec une ASG (initialement quatre fois par jour jusqu'au moment où les glycémies ont atteints les objectifs, puis une fois par jour à des moments différents de la journée) et insulinothérapie s'ibesoins, basée sur les résultats de l'ASG. Le groupe intervention était associé à une diminution des complications périnatales sévères, de 67 % comparativement au groupe témoin ( $p < 0,001$ ). La macrosomie était également réduite de 53 % ( $p < 0,001$ ) [98].

L'utilité de l'ASG a également été évaluée dans une autre étude de Hawkins et al. [173]. Ces auteurs ont comparé une population de DG traitée par diététique seule et effectuant une ASG quotidienne (quatre glycémies capillaires par jour) et une population de DG n'effectuant qu'une glycémie veineuse une fois par semaine. Les patientes effectuant une ASG quotidienne avaient significativement moins de macrosomes (poids de naissance  $\geq 4\ 000$ g) (29,5 % vs 21,9 % ;  $p = 0,013$ ), moins de « Large for gestational age » (34,4 % vs 23,1 % ;  $p < 0,001$ ) ; de plus, ces patientes prenaient significativement moins de poids ( $p = 0,009$ ) [172].

#### **VI.1.2.2.2. Fréquence de l'ASG**

Il existe une grande diversité de pratique de l'ASG allant de la réalisation de 4 à 7 glycémies par jour. Les études concernant l'ASG ont des objectifs et des critères de jugement divers ne permettant pas d'émettre des conclusions [166].

Le CNGOF (Collège national des gynécologues et obstétriciens français) recommande la réalisation minimale de quatre autosurveillances glycémiques quotidiennes à l'aide d'un lecteur de glycémie capillaire : le matin à jeun, puis une ou deux heures après chaque repas, (la fructosamine et l'hémoglobine glyquée ne permettant pas une adaptation assez rapide) [6].

La fréquence de suivi en ambulatoire n'est pas précisée par les recommandations actuelles, cependant il est préconisé un suivi initialement hebdomadaire, puis toutes les deux à trois semaines si les cibles glycémiques sont atteintes [165].

#### **VI.1.2.2.3. Objectifs glycémiques :**

La définition de l'objectif glycémique dans la prise en charge du DG reste controversée. L'objectif est d'obtenir une glycémie au plus proche de la normale pour diminuer le risque de macrosomie et ses conséquences. Les recommandations des différentes sociétés savantes proposent :

- une glycémie à jeun variant de : 0,90 à 1,05 g/L (4,95-5,8 mmol/L),
- une glycémie 1 h après le repas: <1,40 ou 1,30 g/L (7,7 ou 7,15 mmol/L),
- ou une glycémie 2 h après le repas : < 1,20 g/L (6,6 mmol/L) [166].

##### **VI.1.2.2.3.1. Glycémie à jeun**

Le seuil de la glycémie à jeun déterminé par l'ALFEDIAM est fixé à 0,95 g/L (5,22 mmol/L) en rapport avec les données de la littérature existante au moment de leur élaboration [166].

L'étude HAPO suggérerait un seuil pour la glycémie à jeun de 0,92 g/L (5,1 mmol/L) mais aucune étude d'intervention randomisée ne permet de retenir ce seuil comme seuil thérapeutique [94]. L'IADPSG retient cependant ce seuil [131].

### **VI.1.2.2.3.2 Glycémie postprandiale**

Le pic hyperglycémique postprandial se situait en moyenne, selon une étude prospective utilisant un holter glycémique, 90 min après le repas chez des femmes avec DG traitées par insuline ou diététique [166].

Les données de la littérature ne sont pas suffisantes pour le choix de l'horaire de la glycémie postprandiale (1 heure ou 2 heures après les repas) et du seuil à 1 heure (1,30 ou de 1,40 g/L). Par contre, à 2 h en postprandial, une glycémie inférieure à 1,20 g/L (6,6 mmol/L) est le plus souvent retenue dans la littérature [6]. Pour l'IADPSG les seuils retenus sont 1,80 g/L et 1,53 g/L respectivement pour la glycémie à 1h et pour la glycémie à 2h après le repas [174].

Si les objectifs glycémiques ne sont pas atteints à 2 semaines après la mise en œuvre, un traitement à l'insuline doit être envisagé.

### **VI.1.2.3. Insulinothérapie**

#### **VI.1.2.3.1. Quand instaurer l'insuline ?**

L'insuline est le seul traitement médicamenteux de l'hyperglycémie actuellement validé durant la grossesse puisqu'elle ne traverse pas le placenta [166]. L'instauration de celle-ci sera envisagée lorsque malgré l'application des mesures hygiéno-diététiques durant deux semaines, au moins deux glycémies par jour sont au-delà des cibles durant deux jours consécutifs. Dans ce cas, il est conseillé de faire appel à un diabétologue pour la suite de la prise en charge [165].

### **VI.1.2.3.2. Insulines utilisées**

L'insulinothérapie doit permettre le contrôle à la fois des glycémies pré et post prandiales, ce qui incite à utiliser les différents types d'insulines, à savoir analogues d'action rapide et insulines lentes [168].

#### **VI.1.2.3.2.1. Analogues rapides de l'insuline**

##### **➤ Lispro**

L'insuline lispro a une homologie avec l'IGF1 supérieure à l'insuline humaine. Comparativement aux insulines ordinaires, l'insuline Lispro assure un meilleur équilibre glycémique obtenu en termes d'HbA1c et de glycémies postprandiales. L'insuline lispro améliore le pic postprandial, sans qu'il y ait de passage placentaire [168]. Les études chez l'animale n'ont pas montré d'effet tératogène ou délétère sur la fertilité. L'aire sous la courbe de la glycémie, l'insulinémie et le taux de C peptide étaient plus bas après un repas test avec l'insuline lispro qu'avec insuline ordinaire [166].

##### **➤ Aspart**

Cet analogue rapide a une affinité comparable à la lispro, mais une moindre affinité pour le récepteur de l'IGF1, comparable à l'insuline humaine. Dans le DG, l'efficacité de l'aspart est comparable à celle de l'insuline ordinaire, avec un meilleur contrôle postprandial [166].

Deux études avec des effectifs réduits ont montré que l'aspart permettait de réduire l'hyperglycémie post prandiale au cours du DG avec une sécurité d'emploi [168].

➤ **Glulisine**

Il n'existe pas de données suffisantes concernant l'utilisation de l'insuline glulisine durant la grossesse [168].

**VI.1.2.3.2.2. Analogues lents de l'insuline**

Les insulines glargine et detemir n'ont pas d'AMM durant la grossesse [166]. Une étude récente a confirmé l'absence de passage placentaire aux doses thérapeutiques utilisées en pratique clinique [175].

➤ **Glargine**

Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets tératogènes ou délétères sur la fertilité, mais une augmentation du risque d'avortement, avec un rôle probable des hypo-glycémies occasionnées par de fortes doses d'insuline. La glargine, à dose thérapeutique, ne traverserait pas le placenta selon la méthode de perfusion de placenta humain ex vivo [175]. L'affinité au récepteur IGF1 est augmentée, suggérant un risque mitogène, non confirmé dans des études chez l'animal ultérieures ou in vitro sur du muscle diabétique humain [168].

Il n'existe pas d'étude randomisée concernant son utilisation pendant la grossesse. Les données sont très limitées, essentiellement dans le diabète de type 1. Elles montrent un bénéfice métabolique avec, semble-t-il, une sécurité d'emploi [176].

➤ **Detemir :**

L'affinité de la detemir au récepteur de l'IGF1 est inférieure à celle de l'insuline humaine. Les résultats d'une étude prospective randomisée detemir versus NPH (Neutral Protamine Hagedorn) dans le DT1 sont en attente [166].

**VI.1.2.3.3. Quel schéma utiliser ?**

Le schéma d'insulinothérapie proposé par le CNGOF comporte une injection d'insuline rapide avant chaque repas si les glycémies postprandiales sont élevées et une injection d'insuline d'action prolongée au dîner ou au coucher, si la glycémie à jeun est élevée. La dose initiale d'insuline prolongée (UI) est calculée à partir de 0,1 UI/kg et les doses d'insuline rapide avant le repas comprises entre 2 et 4 UI. Les doses sont majorées de 2 en 2 UI jusqu'à obtention des cibles glycémiques [6].

Une seule étude randomisée a comparé deux schémas d'insulinothérapie. Chez des patientes avec DG : 138 patientes recevaient un « traitement intensifié » : (régime + 3 injections d'insuline ordinaire en préprandial et une injection d'insuline intermédiaire au coucher) et 136 patientes dans le groupe régime + 2 injections par jour (2 mélanges d'insuline). Les résultats ont montré un meilleur contrôle glycémique (HbA1c 5,5 % versus 5,8 % (0,3 %, IC à 95 % - 0,2 % - 0,4 %)), une réduction significative de la morbidité (RR 0,59, IC 0,38-0,97), du risque d'hypoglycémie néonatale (RR 0,12 IC 0,02-0,97) et d'hyperbilirubinémie (RR 0,5 IC 0,29-0,91) dans le groupe « traitement intensifié ». Un schéma d'insuline intensifié apporterait un meilleur équilibre glycémique sans effets délétères sur le pronostic fœto-maternel [166].

#### **VI.1.2.4. Antidiabétiques oraux**

##### **VI.1.2.4.1. Place des antidiabétiques oraux durant la grossesse**

Depuis les années 2000, plus de 20 études ont été publiées, dont certaines randomisées, montrant une efficacité des ADO, comparable à l'insuline en termes d'objectifs glycémiques atteints et de pronostic fœto-maternel [166]. La méta-analyse de Moretti et al. publiée en 2008 rapportait neuf études dont une seule randomisée, pour un total de 745 femmes traitées par glibenclamide à partir de 24 SA et 637 traitées par insuline. Sous Glibenclamide, le risque de macrosomie n'était pas accru (OR 1,07 ; 95 % IC 0,78-1,47). Il n'existait pas de différence de poids de naissance (différence moyenne pondérée : 20,46 g ; IC à 95 % 34,90 à 75,82), de fréquence des poids supérieurs au 90<sup>e</sup> percentile (OR 1,04 ; IC à 95 % 0,75-1,43), de terme (différence moyenne pondérée : 0,02 semaine IC à 95 % 0,23 à 0,26), de taux de transfert en néonatalogie (OR 0,95 ; IC à 95 % 0,43-2,09), ou d'hypoglycémie néonatale (OR 1,24 ; IC à 95 % 0,91-1,69)[177].

Une étude a été réalisée en Guyane Française, au centre hospitalier Franck-Joly pour étudier la faisabilité de l'utilisation des antidiabétiques oraux pendant la grossesse, un traitement par le glibenclamide (Daonil ®) a été instauré, chez 37 patientes en moyenne à 26,7SA chez qui un diabète gestationnel avait été dépisté par le test d'O'Sullivan et l'HGPO et insuffisamment équilibré avec le régime seul. Le suivi glycémique permettait de juger de l'efficacité du traitement et les auteurs ont recueilli les différents paramètres d'issues de grossesse. Cinq patientes présentaient en fait un diabète type 2. Dans 64,8% des cas l'équilibre glycémique a été obtenu avec dans deux cas, le rajout d'un

traitement par metformine. Il a été noté un ou plusieurs épisodes d'hypoglycémie dans 17% des cas. Le taux de macrosomie (>4000g) était de 18,9%, celui de césarienne de 37,8% et 10,8% des nouveau-nés présentaient une hypoglycémie transitoire [178].

Cette étude a montré la facilité d'utilisation des ADO et la meilleure acceptabilité par les patientes. Ainsi leur utilisation représente une alternative non négligeable à l'insulinothérapie [178], sachant que l'insulinothérapie nécessite plusieurs injections quotidiennes, engendre parfois une prise pondérale, et un risque d'hypoglycémie accru. Toutefois, leur éventuel impact sur le développement fœtal (passage transplacentaire de la metformine) et l'effet à long terme chez les descendants de mères atteintes de DG demeurent incertains et doivent être évalués avant d'en faire une thérapie validée [165].

De très nombreuses études rapportent l'utilisation de plus en plus courante des antidiabétiques oraux durant la grossesse avec une efficacité dans 80% des cas et une innocuité identique celle de l'insuline [179-181].

Malgré les résultats de ces études, le traitement par antidiabétiques oraux ne fait pas à ce jour partie du traitement habituel du DG. Ils n'ont pas l'AMM en France pendant la grossesse et ne sont donc pas recommandés. Il y a nécessité d'avoir des études prospectives randomisées avec des effectifs suffisants et évaluant le devenir à long terme notamment chez les enfants issus de ces grossesses [178].

Cependant l'utilisation des ADO pendant la grossesse est admise par plusieurs sociétés médicales américaines [123]. La principale interrogation portait sur l'innocuité des ADO sur le fœtus, notamment sur l'absence de malformations. Langer et al. en 2000, dans une étude rétrospective chez 850 patientes enceintes atteintes de diabète de type 2 et exposées à différents ADO ne retrouvent pas de différence en termes de malformations par rapport aux patientes sous insuline [183].

Ainsi l'usage des antidiabétiques oraux (ADO), comme traitement associé ou alternatif à l'insulinothérapie, semble pour certains efficace et bien toléré, mais n'est pas encore autorisé en dehors des essais cliniques. Plusieurs études récentes ont montré une bonne efficacité des antidiabétiques oraux sur l'hyperglycémie dans le DG [168].

Le Tableau XIII recense les nombreux travaux étudiant l'utilisation des ADO pendant la grossesse, le glyburide étant le plus utilisé.

**Tableau XIII : Principales études sur l'utilisation des ADO pendant la grossesse**

[182,183,179,180,184,185,181,186-189]

Auteurs	Année	NB cas	Type étude	Médicament	Résultats
Coetzee et Jackson	1984	171	Rétrospective	Metformine	Pas d'effet néonataux
Langer et al	2000	44	Prospective randomisée versus insuline	Glyburide	Pas de différence/insuline Pas de passage placentaire
Kremer et Duff	2004	197	Prospective randomisée versus insuline	Glyburide	80 % d'efficacité Pas de différence/insuline
Chmsat et al	2004	69	Prospective	Glyburide	81,2 % d'efficacité
Jacobson et al.	2005	316	Rétrospective comparative/insuline	Glyburide	Pas de différence/insuline Diminution des transferts néonataux
Langer et al.	2005	404	Prospective versus insuline	Glyburide	Efficacité identique Absence d'effets secondaires
Bertini et al	2005	43	Prospective randomisée	Glyburide Acarbose	Efficacité glyburide 79,2 % Efficacité Acarbose 58 %
Hughes et Rowan	2006	93	Prospective Randomisée/insuline Diabète type 2	Metformine	Pas de différences significatives Pas d'effets secondaires
Ramos et al.	2007	44	Rétrospective versus insuline	Glyburide	Pas de différence significative
Rowan et al.	2008	751	Prospective Randomisée/insuline	Metformine	Efficacité seule 53,7 % prise de poids et d'hypoglycémies néonatales Issues de grossesse identique

#### VI.1.2.4.2. Classes des antidiabétiques oraux utilisés

Actuellement trois classes d'ADO sont utilisées (hors AMM) :

- **les sulfonylurées: glyburide, glipizide, glibenclamide**, qui agissent en stimulant la sécrétion d'insuline;
- **les biguanides: metformine**, ils permettent une meilleure utilisation du glucose en améliorant la sensibilité à l'insuline;
- **les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase: acarbose**, non absorbé par l'intestin, il permet une réduction de l'absorption intestinale du glucose.

➤ **Glibenclamide (Glyburide)**

Le glibenclamide (Sécrétagogue) est le seul ADO dont le passage à travers la barrière placentaire a été jugé minime (4% in vivo) et semble aussi efficace que l'insuline [126]. Elliot et al. [190] ont également démontré l'absence de passage placentaire du glyburide et une autre étude de FEIG et al [191] ont rapporté l'absence de passage du glyburide dans le lait maternel, contrairement aux sulfamides de première génération. Il n'a pas été montré d'effet tératogène chez l'animal. Cependant les données publiées sont peu nombreuses, mais aucun effet malformatif n'est retenu [166].

➤ **Metformine (Biguanide)**

La metformine est l'insulinosensibilisateur le plus ancien [168], il traverse le placenta, cependant il n'a pas été retrouvé d'effet tératogène ou d'augmentation des malformations congénitales [166]. La clairance de la metformine étant inchangée, les doses ne doivent pas être ajustées pendant la grossesse [168].

Les données publiées pendant la grossesse concernent essentiellement le DG aux 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres. Aucun effet néonatal particulier n'est retenu. Cependant, aucune étude randomisée n'a été menée dès la période préconceptionnelle dans le diabète [166].

➤ **Acarbose**

Les études chez l'animale n'ont retrouvé ni effet tératogène, ni effet embryotoxique. Une seule étude randomisée de très faible effectif ne retrouvait pas d'altération du pronostic fœtal [178].

➤ **Glitazone**

La Rosiglitazone traverse le placenta (données inconnues pour la Pioglitazone) au 1er trimestre de la grossesse. Les études chez l'animale ont montré une fœtotoxicité [178].

**VI.2. Prise en charge obstétricale**

Les modalités de prise en charge obstétricale restent actuellement controversées faute d'étude à niveau de preuves élevé. Cette prise en charge obstétricale dépend de plusieurs facteurs, notamment du terme de diagnostic ou de dépistage du DG, du traitement de ce DG (équilibre sous diététique seule ou insulinothérapie), de l'existence de facteurs de risque additionnels associés au DG, tel que l'obésité, ou d'hypertension artérielle [168], mais surtout de la possibilité du DT2 méconnu découvert pendant la grossesse.

**VI.2.1. Pendant la grossesse**

**VI.2.1.1. Surveillance clinique**

La mesure du poids maternel et la mesure de la hauteur utérine et la palpation utérine participent au dépistage de la macrosomie et de l'hydramnios [192].

D'après la recommandation HAS pour le suivi des femmes enceintes [193], les femmes atteintes de DG sont classées A2. Elles peuvent donc être suivies par un sage-femme ou un médecin généraliste mais l'avis d'un gynécologue obstétricien est nécessaire. L'avis complémentaire d'un autre spécialiste (diabétologue) peut aussi être nécessaire.

En cas de DG, le risque de prééclampsie est corrélé à l'importance de l'hyperglycémie au moment du diagnostic. Il est également lié à des facteurs de risque indépendants associés. L'association de ces facteurs surajoutés (âge maternel élevé, surpoids, obésité, antécédents d'HTA chronique ou de néphropathie, mauvais équilibre glycémique) peut justifier d'une surveillance de la grossesse plus rapprochée que le suivi mensuel classique (pression artérielle, recherche d'une protéinurie) [194].

#### **VI.2.1.2. Surveillance radiologique**

Les recommandations britanniques et françaises recommandent [195,196] la nécessité d'une analyse soignée de la coupe des 4 cavités cardiaques en cas de diabète gestationnel. En effet, en France, cette coupe est recommandée au cours des échographies obstétricales des deuxième et troisième trimestres.

Le principal risque en cas de diabète gestationnel est l'excès de croissance. La prédiction de la macrosomie par l'échographie peut se faire à partir de la mesure du périmètre abdominal (PA) ou en calculant une estimation pondérale à partir des mesures échographiques céphalique, abdominale et fémorale. La performance diagnostique de la biométrie échographique apparaît limitée pour la prédiction de la macrosomie. Plusieurs essais randomisés de faible puissance montrent que l'utilisation de la mesure du périmètre abdominal pour adapter le traitement du DG permet de réduire les taux d'enfants de poids supérieur au 90<sup>e</sup> percentile à la naissance. Toutefois, du fait de l'hétérogénéité des études, une modalité optimale d'utilisation de la biométrie ne peut être définie [194].

D'autre part la surveillance du bien-être fœtal repose sur trois principaux types d'examen : la mesure par Doppler de la vélocimétrie au niveau de l'artère ombilicale, l'enregistrement du rythme cardiaque fœtal (RCF) et le score biophysique [197].

## **VI.2.2. Conduite de l'accouchement**

### **VI.2.2.1. Terme de l'accouchement**

En cas de DG bien équilibré, par le régime seul ou par l'insuline, et sans retentissement fœtal, il n'y a pas d'argument qui justifie une prise en charge différente de celle d'une grossesse normale. En cas de DG mal équilibré ou avec retentissement fœtal, il est recommandé de provoquer l'accouchement à un terme qui devra tenir compte de la balance bénéfice-risque materno-fœtale. Le risque de détresse respiratoire du nouveau-né, nettement diminué à partir de 39 SA, fait de cet âge gestationnel l'objectif à atteindre si possible [6].

Selon le CNGOF 2010, il reste souhaitable de ne pas dépasser 38-39 semaines d'aménorrhée ; si les conditions obstétricales sont favorables, un déclenchement peut être programmé. L'attente augmente le taux de dystocies des épaules et le risque de mort fœtale in utero [6].

### **VI.2.2.2. Voie d'accouchement**

Devant le risque accru de dystocie des épaules et de paralysie du plexus brachial, les recommandations françaises élaborées par le CNGOF proposent une césarienne de principe, si l'estimation pondérale fœtale est supérieure à une valeur seuil de 4250 ou 4500 grammes. Les données de la littérature sont insuffisantes pour permettre de faire un choix entre ces deux valeurs. La

décision sera à prendre de façon individuelle après information de la patiente de la balance bénéfice-risque de la césarienne dans cette situation. La performance limitée de l'estimation pondérale échographique est rappelée et aucune formule n'est supérieure aux autres ou à la mesure du périmètre abdominal pour la prédiction de la macrosomie [6].

Devant une présentation céphalique, la réalisation d'une radiopelvimétrie pour suspicion de macrosomie a comme objectif de dépister une disproportion fœtopelvienne par la confrontation entre les dimensions du mobile fœtal (diamètre bipariétal) et celles du bassin afin d'estimer si la voie basse sera pas dystocique, notamment à l'aide de diagramme comme celui de Magnin. Elle n'a pas lieu d'être réalisée en cas de suspicion de disproportion fœtopelvienne en raison de sa mauvaise valeur diagnostique. De plus, elle est à l'origine d'une augmentation du nombre de césariennes sans diminution de la morbidité néonatale [198].

En cas d'acceptation de la voie basse, il semble logique de proposer une épreuve du travail dynamique notamment si le poids fœtal est estimé à plus de 4 000 g [6].

### **VI.2.2.3. Surveillance obstétricale en cours du travail**

D'un point de vue maternel, le travail peut être considéré comme une épreuve d'effort à l'origine d'une diminution des besoins en insuline [199], avec un risque d'hypoglycémie notamment en cas d'insulinothérapie intensive. D'un point de vue fœtal, l'objectif est de préserver le bien-être fœtal et de prévenir une hypoglycémie néonatale.

En salle de naissance il est inutile de pratiquer une politique agressive (insulinothérapie) pour contrôler la glycémie maternelle, pouvant être responsable d'hypoglycémie maternelle mal tolérée au niveau fœtal. Toutefois, une surveillance rapprochée pourra être effectuée en salle de naissance (glycémie capillaire répétée toutes les heures  $\pm$  bandelette urinaire à la recherche de cétonurie). Une insulinothérapie débutée associée à une perfusion de sérum glucosé en cas de glycémie au-delà de 8 mmol/L (ou 1,44 g/L) pourra être instaurée [198].

Cependant pour les patientes traitées par de fortes doses d'insuline, une concertation préalable avec le diabétologue est recommandée pour décider de la prise en charge pendant le travail. En cas d'acceptation de la voie basse, la surveillance du travail ne nécessite pas de surveillance spécifique [6].

### **VI.3. Prise en charge après l'accouchement**

#### **VI.3.1. Prise en charge immédiate et à court terme**

##### **VI.3.1.1. Nouveau-né**

Il n'y a pas d'indication à surveiller la naissance dans une unité de soins intensifs sauf en cas d'anomalies sévères de la croissance fœtale, de malformations graves, ou de risque de prématurité [6].

Un nouveau-né de mère avec DG traité par régime ou insuline dont la croissance est normale peut être accueilli dans la maternité de proximité. Cependant chaque maternité devrait disposer d'un protocole de prise en charge du nouveau-né de mère diabétique en particulier pour le dépistage et la prise en charge des hypoglycémies [200]. Le seuil à partir duquel il faut envisager une intervention thérapeutique, est de 0,36 g/L (2,0 mmol/L). La surveillance systématique de la

glycémie est recommandée pour les nouveaux nés de mère avec DG traité par insuline ou dont le poids de naissance est inférieur au 10<sup>ème</sup> ou supérieur au 90<sup>ème</sup> percentile. Les nouveau-nés doivent être nourris le plus tôt possible après la naissance (environ 30 minutes) et à intervalles fréquents (au moins toutes les 2-3 h) [200].

La présence de signes cliniques indique une surveillance plus précoce de la glycémie. Dans tous les cas le contrôle de la glycémie doit être réalisé par un lecteur le plus adapté aux caractéristiques du nouveau-né et régulièrement étalonné et contrôlé. Il est recommandé de confirmer les hypoglycémies dépistées à la bandelette par un dosage au laboratoire [6]. Les modalités de surveillance et de prise en charge sont présentées dans l'annexe [200].

Le nouveau-né doit bénéficier de la surveillance habituelle de l'ictère néonatal. Le dosage de la calcémie et la réalisation d'une numération formule sanguine à la recherche d'une polyglobulie sont indiqués en fonction des signes cliniques d'après le CNGOF [6].

La réalisation d'examen complémentaires à la recherche d'une malformation cardiaque, osseuse ou cérébrale doit être orientée en fonction des signes à l'examen clinique.

Les indications de transfert des nouveau-nés de mère avec DG en unité de néonatalogie sont les mêmes que pour tout nouveau-né. Il n'y a pas d'indication à transférer les nouveau-nés avec fracture ou atteinte du plexus brachial dans une structure spécialisée au cours des premiers jours de vie, sous réserve d'une évaluation spécialisée au cours de la première semaine [6].

### **VI.3.1.2. Mère :**

Les femmes ayant eu un DG doivent être surveillées dans le post-partum immédiat pour s'assurer de la normalisation des glycémies sans traitement [6] afin de ne pas passer à côté d'un diabète de type 2 méconnu. Les normes des glycémies sont celles de la population générale soit inférieures à 1,10 g/L à jeun [201].

Par ailleurs, la prévalence de DT2 à 4 à 12 semaines post-partum chez les femmes ayant allaité était réduite de moitié comparativement aux femmes n'ayant pas allaité (4,2 % vs 9,4 %) [202].

En plus d'avoir des bénéfices pour l'enfant, l'allaitement aurait également un impact positif sur la santé de la mère. Le risque diminuait à mesure que la durée d'allaitement augmentait (OR : 0.88, 95 % IC : 0.77-0.99 par année d'allaitement). Les femmes ayant rapporté avoir allaité pour plus de 12 mois dans leur vie étaient moins à risque de souffrir d'hypertension, d'hyperlipidémie, de maladie cardiovasculaire ou de DT2 que les femmes qui n'avaient jamais allaité, mais elles n'étaient pas moins à risque d'être obèses [203].

Dans une étude australienne chez 53 726 femmes âgées de 45 ans ou plus, les femmes qui avaient eu des enfants, mais qui n'avaient pas allaité, avaient environ 50 % plus de risque de développer le DT2 comparativement aux femmes qui n'avaient pas eu d'enfant. Parmi les femmes qui avaient eu des enfants, l'allaitement était bénéfique, car une réduction du risque de DT2 de 14 % par année d'allaitement a été observée. Il a été démontré qu'il aurait un effet favorable sur la sensibilité à l'insuline à court [204] et long terme chez ces

femmes. En effet, dans l'étude Study of Women, Infant Feeding, and Type 2 Diabetes (SWIFT), 522 participantes ont été testées de six à neuf semaines après une grossesse compliquée par un DG. Les femmes qui allaitaient exclusivement ou la plupart du temps, avaient un indice Homeostasis model of assessment for insulin resistance (HOMA-IR) plus faible et des valeurs plus faibles pour l'insulinémie à jeun et deux heures post HGPO [204]. Ces femmes avaient aussi une plus faible prévalence de DT2 ou de pré-diabète [204]. Chez plus de 150 000 femmes de la Nurses' Health Study et la Nurses' Health Study II, la durée d'allaitement était associée à une réduction du risque de DT2. Chaque année d'allaitement était associée à une diminution de 15 % du risque de DbT2 indépendamment de l'IMC et d'autres facteurs confondants [205]. Par contre, chez les femmes avec un antécédent de DbG, il n'y avait pas d'association entre l'allaitement et le DT2 [205].

Une dernière étude de cohorte publiée en septembre 2010 a étudié la relation entre allaitement et le risque de diabète de type 2 chez la mère [206]. Parmi les 2 233 femmes de 40 à 78 ans recrutées entre 2003 et 2008 dans l'étude RISSK, 1 828 ont été mères et 56 % ont allaité. Après ajustement sur l'âge, la parité, l'ethnie, le niveau d'éducation, l'activité physique, le tabac, l'alcool, les antécédents familiaux et l'IMC, le risque de diabète de type 2 chez les femmes ayant allaité tous leurs enfants au moins un mois est non différent de celui des femmes n'ayant jamais eu de grossesse (OR 1,01 ; IC 0,56-1,81), alors que les femmes n'ayant jamais allaité ont plus de risque de devenir diabétiques (OR 1,92 ; IC 1,11-2,10) [205].

Une association a été observée entre l'allaitement et l'insulinémie à jeun à long terme dans une étude prospective par Gunderson et al [204]. En effet, l'insulinémie à jeun trois ans après la grossesse augmentait davantage pour les femmes qui ont allaité moins de trois mois que pour les femmes qui ont allaité trois mois et plus [201].

### **VI.3.1.3. Nourisson et enfant**

Les enfants de mère avec un DG ont des taux plus élevés d'obésité durant l'enfance et de DT2 durant l'enfance et l'adolescence. Dans une étude récente, les enfants de femmes qui ont eu un DG et qui ont été allaités six mois ou plus avaient un IMC moyen plus faible durant l'enfance comparativement aux enfants ayant été allaité moins de six mois [207]. Parmi les enfants ayant été allaités moins de six mois, le fait d'avoir été exposé à un environnement intra-utérin de diabète était associé à un IMC, un tour de taille et un pourcentage de tissus adipeux plus élevés [208]. Pour ceux qui avaient été allaités six mois et plus, l'effet de l'exposition au DG sur l'adiposité n'était pas significatif [208].

Pour ce qui est du risque de DT2, dans une population d'Indiens Pimas âgés entre 10 et 39 ans, l'allaitement exclusif comparativement aux préparations lactées à deux mois a été associé à une prévalence plus faible de DT2 chez les enfants de femmes n'ayant pas eu de DG (6,9 % vs 11,9 %) [32]. Dans la même cohorte, chez les enfants de femmes ayant eu un DG, la prévalence du DT2 était plus faible chez les enfants allaités exclusivement à deux mois comparativement aux enfants n'ayant pas été allaités (30,1 % vs 43,5 %) mais la différence n'était pas significative [32].

## VI.3.2. Prise en charge à long terme

### VI.3.2.1. Mère

#### VI.3.2.1.1. Contraception

##### a. Estroprogestatifs :

Selon les études (**tableau XIV**) le risque d'augmenter l'incidence du diabète de type 2 chez les femmes ayant un antécédent de DG sous estroprogestatifs est probablement nul ou très faible [201].

**Tableau XIV : Évolution des paramètres de la glycorégulation sous estroprogestatif (EP) chez des femmes ayant un antécédent de diabète gestationnel [201]**

Auteurs Type d'étude	Population Effectif	Paramètre	Résultats
Skouby 1985 Prospective cas-témoins	16 femmes avec antécédent de diabète gestationnel et 189 femmes témoins	HGPO (glycémie, insulémie et glucagon) Avant et entre 2 et 6 mois après début de l'EP	Pas de modification des taux de glycémie, insulémie et glucagon entre les 2 temps dans les 2 groupes
Kung 1987 Prospective cas-témoins	Femmes avec antécédent de diabète gestationnel traitées par EP triphasique Comparées à des femmes avec antécédent de diabète gestationnel avec contraception par DIU au cuivre	HGPO à 6 mois (glycémie, insulémie)	Anomalie de l'HGPO 26 % dans le groupe sous EP <i>versus</i> 0 % Réponse en insuline augmentée de 48,3 % dans le groupe sous EP <i>versus</i> 23,4 %
Skouby 1987 Prospective cas-témoins	6 femmes avec antécédent de diabète gestationnel traitées par EP triphasique <i>versus</i> 6 femmes témoins	La sensibilité à l'insuline par clamp euglycémique à 6 mois	Diminution de la sensibilité à l'insuline dans le groupe sous EP Pas de modification dans le groupe témoin
Kjos 1990 Étude de cohorte de diabète gestationnel	156 femmes avec antécédent traitées par EP faible dose Randomisé soit EE + norethin- drone soit EE + lévonorgestrel Comparées à une cohorte de femmes avec antécédents mais pas de contraception hormoale	HGPO à 3 mois et entre 6 et 13 mois Prévalence du diabète entre 6 et 13 mois	Pas d'EP 17% EE + noréthindrone 17 % EE + lévonorgestrel 20 %
Kjos 1998 Rétrospective	904 femmes avec antécédent de diabète gestationnel, d'origine latine avec contraception non hormonale 383 avec estroprogestatif faible 78 progestatif seul (0,35 mg de Norethindrone avec glycorégulation normale entre 4 et 16 semaines du <i>post-partum</i>	Incidence annuelle de diabète gestationnel Suivi moyen 7,5 ans	8,7 % contraception non hormonale 10,4 % sous estroprogestatif 26,5 % sous progestatif seul

Cependant les femmes ayant eu un DG ont plus souvent le risque de développer un syndrome métabolique. Elles ont souvent un BMI plus élevé que les femmes n'ayant pas cet antécédent. De ce fait, elles sont plus exposées aux risques vasculaires des contraceptifs oraux. Il n'a pas été mis en évidence de modification significative péjorative du métabolisme lipidique sous estroprogestatif chez les femmes avec antécédent de DG [201].

Les femmes ayant eu un DG et qui présentent une obésité, une HTA, une dyslipidémie, des risques thromboemboliques veineux ou artériels doivent être soumises aux contre-indications classiques des estroprogestatifs [recommandations HAS 2004] [14].

Les alternatives récentes à la contraception estroprogestative orale, que ce soit les estroprogestatifs par voie vaginale (l'anneau) ou par voie transdermique (le patch), ou les contraceptifs oraux à base de valériate d'estradiol à la place de l'éthinyl-estradiol, ont actuellement exactement les mêmes contre-indications vasculaires. Il est à noter une efficacité diminuée chez les femmes obèses, dès l'IMC supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup> pour le patch et peut-être pour l'implant au cours de la troisième année d'utilisation, justifiant un remplacement plus précoce chez ces femmes [201].

#### **b. Microprogestatives**

Une seule étude a abordé le risque de diabète chez des femmes avec antécédent de DG et traitées par microprogestatifs. Cette étude, a montré un risque augmenté de diabète sous micro progestatif dans le post-partum chez des femmes avec des antécédents de DG et allaitantes, avec un risque relatif de 3 si

la durée du traitement par microprogestatif était entre 4 et 8 mois, et de 5 pour un traitement de plus de 8 mois [209]. D'autres études sont nécessaires pour évaluer la glycorégulation après un DG chez les femmes prenant un microprogestatif [201].

Par ailleurs, il a été mis en évidence, une augmentation du risque de diabète sous Médroxy-progestérone acétate injectable (DMPA) par rapport aux estroprogestatifs avec un risque relatif de 3,6 (1,6-7,9) après ajustement sur le poids versus les œstroprogestatifs [210].

### **c. Implants**

Ils n'ont pas démontré d'effets secondaires métaboliques ou vasculaires chez les femmes non diabétiques. Une étude a porté sur 23 femmes diabétiques traitées par insuline. Aucune modification du profil glycémique ni des doses d'insuline à 3, 6, 12 et 24 mois n'a été effectuée [211].

Il n'existe actuellement pas d'étude sur l'impact d'un implant sur le profil métabolique à long terme des femmes ayant eu un DG [201].

### **d. Dispositif intra-utérin (DIU)**

Le dispositif intra-utérin n'a pas été spécialement étudié chez les femmes ayant un antécédent de diabète gestationnel. Chez les femmes diabétiques, l'étude de Kimmerle et al. a confirmé l'absence de sur-risque infectieux chez des femmes diabétiques [212].

- **DIU au cuivre**

Cette contraception ne fait l'objet d'aucune contre-indication chez la femme diabétique. C'est une excellente méthode à encourager chez les femmes ayant eu un DG [201].

- **DIU avec hormone**

Aucune étude spécifique n'a été publiée jusqu'à présent sur l'utilisation d'un DIU au lévonorgestrel chez les femmes ayant un antécédent de DG mais son utilisation paraît au contraire bien utile pour la protection endométriale chez ces patientes souvent un peu plus âgées et obèses et donc plus à risque d'une hyperplasie endométriale. Deux études se sont penchées sur le retentissement métabolique du DIU au lévonorgestrel chez des femmes diabétiques, soit de type 1 [213], soit tous diabètes confondus en période pré-ménopausique [214], et aucune modification métabolique n'a été mise en évidence.

**VI.3.2.1.2. Dépistage et prévention des troubles de la tolérance glucidique**

Les troubles de la glycémie à jeun, ou altération de test de tolérance au glucose par voie orale (HGPO) sont souvent identifiés au cours du post-partum [215]. Le sur-risque persistait 15 ans après le DG dans l'étude de Linné et al. [216] 20 ans dans l'étude de Gunderson et al. [217] jusqu'à 28 ans après un DG [106] dans le suivi le plus prolongé à ce jour de la cohorte historique d'O'Sullivan et al.

Le risque de récurrence du DG varie de 30 à 84 % selon les études. Le DG expose à un risque ultérieur accru de DT2, multiplié par 7 [6]. Moins de 5 ans après un

DG, il était de 4,69 ; au-delà, de 9,34. Le risque augmente avec le temps et persiste au moins 25 ans. Un antécédent de trouble modéré de la tolérance glucidique, moindre que le DG, lors de la grossesse, augmente aussi le risque de développer un DT2 (de 2 à 3 fois) [218].

La seule étude française publiée est issue de la Région Nord-Pas de Calais (Diagest 2) [219]. Cette étude prospective de femmes caucasiennes (incluse dans la méta-analyse de Bellamy et al. [110]) montrait que 39,9 % des patientes avec DG développeront un trouble de la tolérance glycémique (DT2 : 18 %, IGT : 13,4 % et HMJ : 8,5 %) versus 6,3 % (0,9 %, 2,1 % et 3,6 % respectivement), après un suivi de 6,7 années.

L'allaitement et la contraception ne justifient pas de différer le dépistage qui peut être réalisé par la glycémie à jeun ou l'HGPO. La sensibilité de la glycémie à jeun pour le diagnostic de DT2 est inférieure à celle de l'HGPO (grade A). Le dosage de l'HbA1c est simple et pragmatique [6].

Le diabète est diagnostiqué par deux glycémies anormales : soit à jeun  $\geq 1,26$  g/L (7 mmol/L) ; et/ou deux heures après une HGPO (75 g)  $\geq 2$  g/L (11 mmol/L).

Une seule glycémie n'importe quand dans la journée  $> 2$  g/L et des signes cliniques d'hyperglycémie posent aussi le diagnostic.

L'intolérance au glucose est définie par la glycémie à la deuxième heure de l'HGPO entre 1,40 et 2 g/L (7,8 et 11 mmol/L). L'hyperglycémie modérée à jeun est définie par la glycémie à jeun comprise entre 1,00 et 1,25 g/L (5,6 et 6,9 mmol/L) [1].

Cependant les modalités du dépistage et du diagnostic sont variables en fonction des instances :

- Un dépistage précoce par une HGPO, 6 à 8 semaines post-partum est proposé par toutes les instances (dépistage 3 à 6 mois pour l'Alfédiam [220]. Sauf NICE [196] qui ne propose que la glycémie à jeun. L'ADA depuis 2004 [124] propose, en alternative, le dépistage par la glycémie à jeun. L'ACOG [123] a une position plus nuancée, le dépistage n'était pas formellement conseillé ; s'il était fait, c'est avec l'HGPO car elle diagnostique les IGT. Le Ve Workshop [130] recommande en plus une glycémie enpost-partum immédiat (2-3 jours).
- En ce qui concerne le suivi ultérieur, les avis divergent allant d'une glycémie annuelle à une glycémie ou une HGPO tous les 2 à 3 ans.
- Une glycémie annuelle est souhaitable en cas d'anomalie glycémique (ADA) [124] ou dans certains groupes ethniques (ADIPS) [221] ou pour toutes les femmes (Ve Workshop 2007) [130] (NICE 2008 [196]).
- L'ACOG [123] recommande une HGPO pour « le dépistage des IGT pour prodiguer des conseils préconceptionnels » ; ensuite, suivi par la glycémie à jeun si l'HGPO était strictement normale ; depuis 2006 [222] le suivi régulier par la glycémie à jeun est recommandé chez toutes les femmes ayant eu un DG.
- Une HGPO préconceptionnelle est recommandée par l'ADIPS [221] et par le Ve Workshop [130].

Dans tous les cas, il y a nécessité d'une information sur les risques à venir, y compris ceux cardiovasculaires, et une éducation thérapeutique des femmes ayant eu un DG [220].

En effet, de grandes études publiées ont montré que la prévention du DT2 était actuellement envisageable et possible. Les femmes ayant fait un DG sont une population idéale pour appliquer ces programmes de prévention. Ainsi, devant les anomalies communes au DG et au DT2, deux stratégies thérapeutiques pourraient être proposées : lutter contre l'insulinorésistance et la sécrétion insulinique.

Il est important de conseiller une réduction pondérale avec une éducation nutritionnelle aux femmes obèses qui ont eu un DG et le maintien du poids chez les femmes non obèses, afin de réduire l'évolution vers un DT2 et ses complications cardiovasculaires [223].

Des études récentes, issues essentiellement de la Nurses' Health Study, ont confirmé le rôle de l'alimentation dans la survenue d'un diabète après un DG. Le risque relatif de développer un diabète est d'autant plus important que l'alimentation est déséquilibrée, comparativement à une alimentation normolipidique et riche en fibres. En revanche, l'augmentation de la quantité de fibres (> 22 g) dans l'alimentation permet de diminuer le risque de survenue d'un diabète de 33 % [224].

Le bénéfice de l'activité physique (30 à 60 minutes par jour au moins cinq jours par semaine [6], est démontré sur l'insulinosensibilité, sur l'insulinosécrétion et sur le métabolisme glucidique dans la population non diabétique. La capacité de

l'activité physique à réduire la prévalence de l'intolérance au glucose et du diabète dans des populations à risque a été démontrée, puisque l'activité physique bien accomplie, sans perte de poids à un an, diminue fortement l'incidence du diabète (44 %) [225].

La tro- et la pioglitazone sont efficaces pour prévenir le DT2 après un antécédent de DG chez les patientes ayant des troubles mineurs de la glycorégulation et en surcharge pondérale. La pioglitazone permet d'augmenter l'insulinosensibilité et de préserver la fonction  $\beta$  [218].

Même si le niveau de preuve est correct, la pioglitazone ne peut être utilisée en raison de son introduction plus récente, du risque potentiel de fractures distales, du manque de recul pour une utilisation très prolongée, de son coût. Et il n'y a pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication [218].

La metformine réduit de moitié le risque de DT2 après un DG (trois fois plus qu'en l'absence d'antécédent de DG) chez les patientes ayant des troubles mineurs de la glycorégulation en surcharge pondérale. Son ancienneté, sa bonne tolérance habituelle, le risque tératogène vraisemblablement très faible, son coût en feraient la molécule de choix. Cependant, contrairement aux États-Unis, elle n'a pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour cette indication [218].

Dans tous les cas Le dépistage du DT2 après un DG nécessite la participation de tous les acteurs : médecins traitants, gynécologues, obstétriciens, sages-femmes, endocrinologues, équipes de PMI, centres de planification, biologistes... sans oublier les patientes [6].

### **VI.3.2.2. Enfant**

Les enfants nés de mères ayant eu un DG constituent une population à risque modéré de complications métaboliques à long terme. La faisabilité et l'utilité d'un suivi spécifique particulier ne sont actuellement pas clairement codifiées et validées. Néanmoins, les parents, ainsi que les pédiatres et médecins qui suivent ces enfants, doivent être informés du risque d'apparition de ces complications métaboliques à long terme. À ce titre, la surveillance de l'évolution pondérale infantile et la prise en charge d'éventuels troubles de la corpulence et/ou de la tension artérielle doivent être envisagées et conseillées de façon globale (activité physique, nutritionnelle et psychologique) pour l'enfant et sa famille [6].



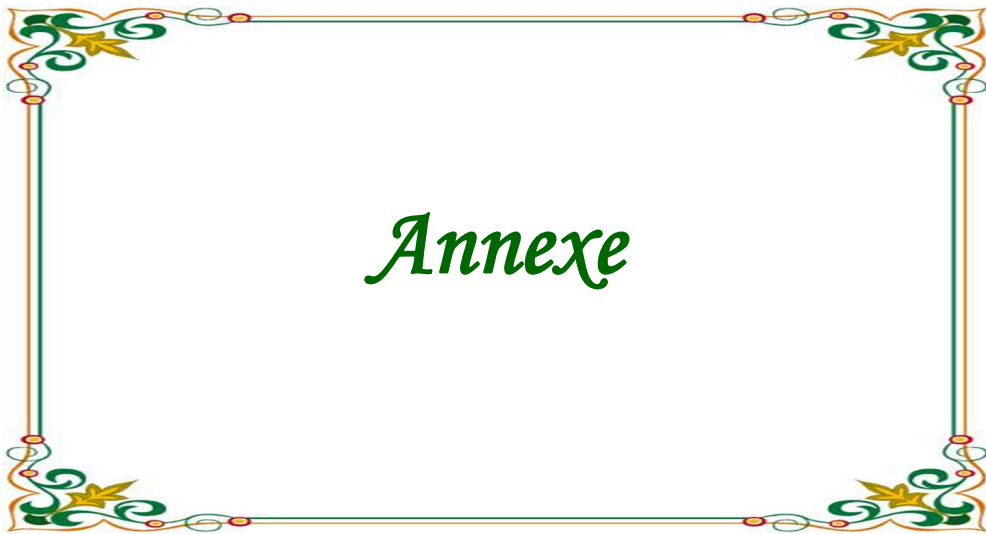
*Conclusion*

Le DG est une pathologie qui fait débat, tant les stratégies de dépistage, de diagnostic et de prise en charge ont été et sont encore discutées. En 2010 à partir des résultats de l'étude HAPO, un consensus a été proposé par l'International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) sur les nouvelles modalités de dépistage en précisant les critères de diagnostics du DG. L'HGPO est retenu comme test de choix pour le dépistage et le diagnostic du DG entre 24 et 28 SA. Cependant, les nouveaux seuils proposés par l'IADPSG, et retenus par le CNGOF et l'ADA sont plus sensibles et aboutissent à une nette augmentation de la prévalence du DG.

Le risque à court terme du DG est associé à une augmentation de la morbi-mortalité fœto-maternelle. À long terme, pour la mère, il existe un risque important d'évolution vers le diabète sucré patent, essentiellement de type 2. Les enfants nés de mère ayant eu un DG présentent plus fréquemment une obésité et des troubles de la tolérance au glucose.

Les deux études ACHOIS et NICHD ont confirmé l'intérêt du traitement dans la réduction significative des complications périnatales. La prise en charge repose en première intention sur des mesures hygiéno-diététiques et si l'équilibre glycémique ne se rétablit pas rapidement un traitement par insuline sera instauré. Certaines études tendent à prouver l'innocuité des ADO durant la grossesse mais en l'absence d'AMM en Europe, le CNGOF ainsi que la SFD ne recommandent pas leurs utilisations.

Dans tous les cas, la standardisation du diagnostic et de la prise en charge médicale et obstétricale du DG constitue une opportunité à ne pas gâcher. Elle permettrait en cours de grossesse de réduire la morbidité materno-fœtale et après l'accouchement de faire une approche préventive du diabète et de l'obésité. Cette prise en charge devrait être multidisciplinaire impliquant diabétologues, endocrinologues, obstétriciens et biologistes pour la prise en charge initiale et le suivi.



**Annexe : Éléments de décision et prise en charge de l'hypoglycémie néonatale[200]**

**• Surveillance des nouveau-nés de mère avec DG traité par insuline ou dont le poids de naissance est > 90 e percentile ou < 10 e percentile :**

– 1er mesure de la glycémie capillaire avant le deuxième repas puis toutes les trois heures, avant l'alimentation pour les nouveau-nés asymptomatiques.

– La présence de signes cliniques indique la surveillance plus précoce de la glycémie et à tout moment où les signes cliniques sont observés.

– Si deux mesures consécutives  $\geq 0,45$  g/L (2,5 mmol/L), espacer les mesures toutes les 6 heures.

– Surveillance arrêtée au bout de 24 heures, si les mesures de la glycémie sont normales et si l'apport alimentaire est stable.

**• Glycémie  $\leq 0,36$  g/L (2 mmol/L) sur deux valeurs consécutives et nouveau-né asymptomatique avec une alimentation optimale toutes les 2-3 heures**

On enrichira l'alimentation par étape selon les modalités suivantes :

	Allaitement maternel	Allaitement artificiel
Étape 1	Allaitement maternel + complément de lait artificiel	Lait artificiel enrichi avec 2 % lipides*
Étape 2	Allaitement maternel + complément de lait artificiel enrichi avec 2 % lipides	Lait artificiel enrichi avec 2 % lipides et 2 % glucides
Étape 3	Allaitement maternel + complément de lait artificiel enrichi avec 2 % lipides et 2 % glucides	Lait artificiel enrichi avec 2 % lipides et 3 à 4 % glucides
Étape 4	Allaitement maternel + complément de lait artificiel enrichi avec 2 % lipides et 3 à 4 % glucides	Nutrition entérale sur sonde avec lait artificiel enrichi avec 2 % lipides et 3 à 4 % glucides et/ou perfusion de sérum glucosé à 10 %
Étape 5	Nutrition entérale sur sonde avec lait de mère ou lait artificiel enrichi avec 2 % lipides et 3 à 4 % glucides et/ou perfusion de sérum glucosé à 10 %	

\*L'utilisation des lipides repose sur les données de la physiopathologie : elle permet de stimuler la néoglucogénèse et fournit des substrats alternatifs de type corps cétoniques qui sont utilisés par le cerveau.

• **Glycémie  $\leq 0,36$  g/L (2 mmol/L) et mauvaise prise alimentaire :**

- Nutrition entérale sur sonde gastrique : un repas toutes les 3 h administré sur 1 h.

• **Si la glycémie reste  $\leq 0,36$  g/L (2 mmol/L), il est possible de :**

- –Augmenter le temps d'administration de la nutrition (2 h/3 puis en continu 3 h/3)
- –D'enrichir l'alimentation selon les étapes décrites ci-dessus :

• **Si la glycémie reste  $\leq 0,36$  g/L (2 mmol/L) ou si mauvaise tolérance digestive :**

- Perfusion de sérum glucosé à 10 % exclusive ou en complément d'un apport entéral.

• **Glycémie  $\leq 0,2$  g/L (1,1 mmol/L) ou signes cliniques :**

- Mise en place d'une voie veineuse périphérique et administration d'un bolus de sérum glucosé à 10 % de 2 mL/kg, suivies d'une perfusion continue de sérum glucosé à 10 % sur la base de 80 mL/kg/j.
- Essayer de maintenir ou de débiter dès que possible une alimentation entérale en complément.

- Si la voie entérale est impossible, apporter des acides aminés et des lipides par voie intraveineuse.

• **Les principes à respecter pour la prise en charge d'une hypoglycémie**

- La correction d'une hypoglycémie implique l'utilisation de glucose mais aussi de protéines (ou d'acides aminés) et de lipides afin de stimuler toutes les voies métaboliques productrices de glucose.
- Il faut privilégier la voie entérale dans la mesure du possible.
- Les mesures mises en place doivent être contrôlées par la mesure de la glycémie entre 30 minutes et une heure selon la gravité de l'hypoglycémie.
- Il est conseillé de revenir à l'étape inférieure de prise en charge quand la glycémie est stable pendant 24 heures et de contrôler la glycémie 3 à 6 heures après le changement.
- Lorsqu'une nutrition entérale sur sonde est débutée, il est conseillé de favoriser le retour à la voie orale parallèlement à la diminution de l'enrichissement pour stimuler l'oralité.



*Résumés*

## **RESUME**

**Titre :** Le diabète gestationnel

**Auteur :** ALAAZ Hassnaa

**Mots clés :** Diabète gestationnel –Physiopathologie-Complications- Dépistage –  
Diagnostic

Le DG est un problème de santé public qui interpelle par sa prévalence en constante augmentation et par ses complications materno-fœtales. C'est aussi un thème de débat avec une multiplicité de controverses sur les modalités de dépistage et du diagnostic, sur le choix du test à utiliser ainsi que sur les seuils à appliquer pour définir le DG.

Le DG est aussi un thème d'actualité avec la publication des résultats d'études randomisées Hyperglycemia and Adverse Pregnancy outcomes (HAPO) (2008) et National Institute of Child health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network (NICHD) (2008) ainsi que des recommandations de l'International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) (2010) qui préconisent l'utilisation de l'HGPO à 75 g comme test de diagnostic entre 24 et 28 SA .

Dans tous les cas, la standardisation du diagnostic et de la prise en charge du DG constituent une opportunité à ne pas gâcher. Elle permettrait en cours de grossesse de réduire la morbidité materno-fœtale et après l'accouchement de faire une approche préventive sur le diabète et l'obésité.

La grossesse constituerait ainsi un moment clé et un enjeu majeur de santé public, de prévention et d'éducation en santé.

## **SUMMARY**

**Title:** Gestational diabetes

**Author:** ALAAZ Hassnaa

**Keywords:** Gestational diabetes -Physiopathologie- Complications- Screening –  
Diagnosis

The DG is a public health problem that concerns by constantly increasing its prevalence and its maternal-fetal complications. It is also a topic of debate with a multiplicity of controversy on how screening and diagnosis, the choice of the test to be used and the thresholds to be applied to set the DG.

The DG is also a hot topic with the publication of the results of randomized studies Hyperglycemia and Adverse Pregnancy outcomes (HAPO) (2008) and the National Institute of Child health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network (NICHD) (2008) and recommendations of the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) (2010) who advocate the use of 75 g OGTT as diagnostic test between 24 and 28.

In all cases, standardization of diagnosis and the management of the DG are an opportunity not to be wasted. It would in pregnancy to reduce the maternal-fetal morbidity and after delivery to a preventive approach on diabetes and obesity.

Pregnancy would be as a key moment and a major challenge for public health, prevention and health education.

## ملخص

العنوان: سكري الحمل


المؤلف: العز حسناء

كلمات البحث: سكري الحمل - الفيزيولوجيا المرضية - المضاعفات - فحص - التشخيص

يعد سكري الحمل مشكلة صحية عامة تتجلى من خلال ارتفاع نسبة انتشاره باستمرار ومضاعفاته عند الأم والجنين. كما يشكل موضوع نقاش لما أحدثته من الجدل حول طرق الفحص، التشخيص، إختيار الفحص المناسب وكذا العتبات التي تحدد وجود سكري الحمل.

يعتبر سكري الحمل من الإشكاليات المطروحة حالياً من خلال نتائج الدراسات العشوائية لإرتفاع نسبة سكر الدم ونتائج الحمل السلبية (HAPO) في 2008 وكذا المعهد الوطني لصحة الطفل ووحدات شبكة طب الإنسان لتنمية طب الأم والجنين (NICHD) في 2008، إضافة إلى توصيات الإتحاد الدولي لمرض السكري والحمل (IADPSG) الذين يدعون إلى إستخدام رفع نسبة سكر الدم عن طريق الفم (HGPO) بإستعمال جرعة 75 جرام كاختبار تشخيصي وذلك ما بين 24 و 28 أسبوع من إنقطاع الطمث.

في جميع الحالات، توحيد تشخيص و علاج سكري الحمل هي فرصة لا يستهان بها، للحد من نسبة الوفيات عند الأم و الجنين أثناء الحمل، كما يعتبر نهجاً وقائياً من مرض السكري و السمنة بعد الولادة. و بالتالي فالحمل يشكل لحظة حاسمة و تحدياً كبيراً للصحة العامة، للوقاية و للوعي الصحي.



*Références  
bibliographiques*

**[1] World Health Organization (WHO).**

Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications.  
Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, Department of  
Non-communicable Diseases  
Surveillance, 1999, [http://whqlibdoc.who.int/hq/1999/who\\_ncd\\_ncs\\_99.2.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/1999/who_ncd_ncs_99.2.pdf).

**[2] S. Hiéronimus et J.-P. Le Meaux.**

Intérêt du dépistage gestationnel et comparaison des stratégies ciblée et systématique.  
Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction. 2010 ; 39 : 200-  
13.

**[3] S. Bouhsain.**

Questions concernant le diabète gestationnel/ Journal de Biologie Médicale .Volume  
3-Numéro 11 / Oct-Déc 2014.

**[4] DK. Yue, LM. Molyneaux, GP. Ross, MI. Constantino, AG. Child et al.**

Why does ethnicity affect prevalence of gestational diabetes? The underwater  
volcano theory. Diabet Med. 1996; 13:748-52.

**[5] A. Ben-Haroush, Y. Yogevev and M. Hod.**

Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with Type 2  
diabetes. Diabet Med. 2004; 21 : 103-13.

**[6] Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français.**

J Gynecol Obstet Biol Reprod, 2010 ; 39 : S1-S342.

**[7] C. Savona-Ventura, J. Vassallo, B. Karamanos, C. Ben Slama, et al.**

Diabète gestationnel dans le bassin méditerranéen. Diabetes Metab. 2010, 36, A18.

**[8] S. Mimouni, B. Betari, M. Bachaoui.**

Le diabète gestationnel. Médecine des maladies métaboliques .2011; 3:16-18.

[9] **S. Bouhsain, A.Dami, H. Elannaz, K. Guelzimet al.**

Etude critique des pratiques de dépistage du diabète gestationnel du service de Gynécologie-obstétrique. Ann Biol Clin. 2009 ; 67 (2) : 1-4.

[10] **S. Bouhsain, A. Dami, S. El Kochri, Z. Ouzzif et al.**

Quelle politique de dépistage du diabète gestationnel ? Expérience de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V de rabat (Maroc). Spectra Biologie. 2012; 195 : 28-332.

[11] **S. Bouhsain**

DG : quel test conseiller ? communication orale, AMBM ,Eljadida 2014.

[12] **M. Bachaoui, K.Benharrat, N.Namaoui, F.Ayadet al.** Prévalence du diabète gestationnel : impact des critères de l'IADPSG.P52, A44.

[13] **GE. Avalos, LA. Owens, F. Dunne.**

ATLANTIC DIP Collaborators. Applying current screening tools for gestational diabetes mellitus to a European population: is it time for change? Diabetes Care 2013;36:3040–3044.

[14] **Haute Autorité de Santé.**

Rapport de synthèse sur le dépistage et le diagnostic du diabète gestationnel. Juillet 2005.8.

[15] **N. Chevalier, P. Fenichel, V. Giaume, S. Loizeau et al.**

Universal two-step screening strategy for gestational diabetes has weak relevance in French Mediterranean women: should we simplify the screening strategy for gestational diabetes in France? Diabetes Metab 2011;37:419–425.

**[16] F. Galtier**

LE DIABÈTE GESTATIONNEL .Définitions, épidémiologie, facteurs de risque. *Diabetes Metab* 2010;36(6 Pt2) S146.

**[17] E. Cosson, Y. Jaber, N. Assad, I. Pharisien et al.**

Considérer l'origine ethnique peut-il aider au dépistage sélectif du diabète gestationnel ? *Diabetes Metab* 2014, 40, A39.

**[18] MJ. Osterman, JA. Martin, F. Menacker.**

Expanded health data from the new birth certificate, 2006. *Natl Vital Stat Rep* 2009;58:1-24.

**[19] J. Timofeev, M. Reddy, C. Huang, R. Driggers et al.**

Obstetric Complications, Neonatal Morbidity, and Indications for Cesarean Delivery by Maternal Age. *Obstet Gynecol.* 2013 Dec; 122(6): 1184–1195.

**[20] J. Cleary-Goldman, FD. Malone, J. Vidaver, RH. Ball et al.**

Impact of Maternal Age on Obstetric Outcome. *OBSTETRICS & GYNECOLOGY.* Vol. 105, No. 5, Part 1, May 2005.

**[21] S. Bouhsain, S. El Kochri, M.A. Babahabib, M.H. Hafidi et al.**

Comparaison de deux politiques de dépistage du diabète gestationnel. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* (2014) :1-5.

**[22] H.Addi, F.Louda, A. Chadli, S. Elazizet al.**

Diabète gestationnel :Facteurs de risque et pronostic (résultats préliminaires) ; *Diabetes Metab* ;March 2011 Volume 37, Issue 1, Supplement 1, Page A46.25

**[23] I. Damoune, I. Damoune, H. El Ouahabi, F. Ajdi.**

Facteurs de risque du diabète gestationnel à propos de 100 cas ; *Diabetes Metab* ;March 2014 ;Volume 40, Supplement 1, Page A42.

- [24] **S. Mimouni-Zerguini, M. Smail, A. Boudiba, M. Derguin.**  
Diabète gestationnel: facteurs de risque, évolution et conséquences périnatales.  
Médecine des maladies Métaboliques - Décembre 2009 - Vol. 3 - N°6 ;P626-33.
- [25] **AG. Tabak, G. Tamas, A. Peterfalvi, Z. Bosnyák, E.Madarász, I.Rákóczi et al.**  
The effect of paternal and maternal history of diabetes mellitus on the development of gestational diabetes mellitus. J Endocrinol Invest 2009;32:606-10.
- [26] **M. Chadli-Chaieb, A.Maaroufi, I.Slim, M.Kacem et al.**  
Le diabète gestationnel : profil clinique, modalités de dépistage et de prise en charge ; Diabetes Metab 2014, 40, A31-A110.
- [27] **C. Kim, DK. Berger, S. Chamany.**  
Recurrence of gestational diabetes mellitus: a systematic review. Diabetes Care 2007;30:1314-9.
- [28] **S. MacNeill, L. Dodds, DC. Hamilton, BA. Armson et al.**  
Rates and risk factors for recurrence of gestational diabetes. Diabetes Care 2001;24:659-62.
- [29] **JC. LO, SL. Feigenbaum, GJ. Escobar, J. Yang, YM. Crites, A. Ferrara.**  
Increased prevalence of gestational diabetes mellitus among women with diagnosed polycystic ovary syndrome: a population-based study. Diabetes Care 2006;29:1915-7.
- [30] **CM. Boomsma, MJ. Eijkemans, EG. Hughes, GH. Visser, BC. Fauser, NS. Macklon.**  
A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. Hum Reprod Update 2006;12:673-83.

- [31] **KA. Toulis, DG. Goulis, EM. Kolibianakis, CA. Venetis, BC. Tarlatzis, I. Papadimas.**  
Risk of gestational diabetes mellitus in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and a meta-analysis. *Fertil Steril* 2009;92:667-77. Epub 2008 Aug 16.
- [32] **DJ. Pettitt, WC. Knowler.**  
Long-term effects of the intrauterine environment, birth weight, and breast-feeding in Pima Indians. *Diabetes Care* 1998;21 Suppl 2:B138-41.
- [33] **LA. Plante.**  
Small size at birth and later diabetic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1998; 92:7 81-4.
- [34] **EH. Yeung, FB. Hu, CG. Solomon et al.**  
Life-course weight characteristics and the risk of gestational diabetes. *Diabetologia* 2010;53:668-78.
- [35] **HS. Kahn, YJ. Cheng, TJ. Thompson, L. Chen, GM. Louis, E. Schisterman et al.**  
Two risk-scoring systems for predicting incident diabetes mellitus in U.S. adults age 45 to 64 years. *Ann Intern Med* 2009; 150:741-51.
- [36] **NJ. Sebire, M. Jolly, JP. Harris, J. Wadsworth et al.**  
Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287,213 pregnancies in London. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25:1175-82.
- [37] **MR. Torloni, AP. Betran, BL. Horta, MU. Nakamura, AN. Atallah, AF. Moronet al.**  
Prepregnancy BMI and the risk of gestational diabetes: a systematic review of the literature with meta- analysis. *Obes Rev* 2009;10:194-203.

[38] **LK. Callaway, JB. Prins, AM. Chang, HD. McIntyre.**

The prevalence and impact of overweight and obesity in an Australian obstetric population. *Med J Austr* 2006;184:56-59.

[39] **X. Xiong, LD. Saunders, FL. Wang, NN. Demianczuk.**

Gestational diabetes mellitus: prevalence, risk factors, maternal and infant outcomes. *Int J Gynaecol Obstet* 2001;75:221-8.

[40] **EM. Wendland, ME. Pinto, BB. Duncan, JM. Belizán,  
MI. Schmidt.**

Cigarette smoking and risk of gestational diabetes: a systematic review of observational studies. *BMC Pregnancy Child- birth* 2008;8:53 des articles publiés jusqu'en 2007 (Pubmed, Embase, LILACS et CINAHL).

[41] **C. Gyamfi, AL. Horton, V. Momirova , DJ. Rouse, SN. Caritis, Peaceman AM et al.**

The effect of 17-alpha hydroxyprogesterone caproate on the risk of gestational diabetes in singleton or twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:392 e1-5.

[42] **A. Peterson, K. Peterson, S. Tongen, M. Guzman, V. Corbett, O. Langer et al.**

Glucose intolerance as a consequence of oral terbutaline treatment for preterm labor. *J Fam Pract* 1993;36:25-31.

[43] **AS. Ettinger, AR. Zota, CJ. Amarasiriwardena, MR. Hopkins, J. Schwartz, H. Hu et al.**

Maternal arsenic exposure and impaired glucose tolerance during pregnancy. *Environ Health Perspect* 2009;117:1059-64.

[44] **JL. Schlienger, F. Luca, C.Griffon.**

Déficit en vitamine D et risque de diabète , Doi : MMM-10-2010-4-5-1957-2557-101019-201004580.

[45] **SL.Lau , JE. Gunton , NP. Athayde , K. Byth , NW. Cheung .**

Serum 25-hydroxyvitamin D and glycated haemoglobin levels in women with gestational diabetes mellitus. *Med J Aust.* 2011 Apr 4;194(7):334-7.

[46] **J.Kvetny, HF. Poulsen.**

Incidence of gestational hypertension in gestational diabetes mellitus. *Arch Gynecol Obstet* 2003;267:153-7.

[47] **A. Vambergue, MC. Nuttens, P. Goeusse, C. Lemaire, F. Fontaine; groupe DIAGEST.**

Diabète gestationnel : un exemple de campagne régionale. In: Journées annuelles de Diabétologie de l'Hôtel-Dieu 1997. Paris: Médecine Sciences Flammarion;1997. p.69-80

[48] **E. Raffo.**

Métabolisme énergétique cérébral et épilepsie: maturation du métabolisme glucidique et propriétés antiépileptiques et anti épileptogènes d'un régime cétogène  
Thèse de doctorat de l'université Louis Pasteur 2007 : 3-7

[49] **F. Porcellati, S. Pampanelli, P. Rossetti, C. Cordoni et al.**Counterregulatory

hormone and symptom responses to insulin-induced hypoglycaemia in the postprandial state in humans. *Diabetes* 2003; 52: 2774-83.

[50] **A. Vella, FJ. Service, PC. O'Brien.**

Glucose counterregulatory hormones in the 72- hour fast. *Endocr Pract* 2003; 9: 115-8).

**[51] J. Frystyk, B. Nyholm, C. Skjaerbaek, RC. Baxter et al.**

The circulating IGF system and its relationship with 24-h glucose regulation and insulin sensitivity in healthy subjects. *Clin Endocrinol* 2003; 58: 777-84.

**[52] J. Beaudoux, G. Durand.**

Biochimie médicale - Marqueurs actuels et perspectives. Médecine. Sciences Publications ; Chapitre :Le diabète sucré ; 214.

**[53] C. Magnan , A. Ktorza.**

Production et sécrétion de l'insuline par la cellule b pancréatique; *EMC-Endocrinologie 2* (2005) 241–264.

**[54] HH. Robert, M.A.L., S. Ochs Raymond, D. Rawn J and K. Scrimgeour Gray.**

Principles of biochemistry, Third Edition . A Pearson Company ed. 2002: Prentice-Hall inc.

**[55] F. Frasca, G. Pandini, P. Scalia et al.**

Insulin receptor isoform A, a newly recognized, high-affinity insulin-like growth factor II receptor in fetal and cancer cells. *Mol Cell Biol* 1999; 19: 3278-88.

**[56] Y. Kido, J. Nakae, D. Accili.**

Clinical review 125: The insulin receptor and its cellular targets. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 972-9.

**[57] D. Le Roith, Y. Zick.**

Recent advances in our understanding of insulin action and insulin resistance. *Diabetes Care* 2001; 24: 588-97.

**[58] BB. Kahn**

Facilitative glucose transporters: regulatory mechanisms and dysregulation in diabetes. *J Clin Invest* 1992; 89: 1367-71.

**[59] JM. Stephen, PF. Pilch**

The metabolic regulation and vesicular transport of GLUT 4, the major insulin responsive glucose transporter. *Endocr Rev* 1995; 16: 529-33.

**[60] MF. White.**

IRS proteins and the common path to diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 283: E413-22.

**[61] AR. Saltiel, CR. Kahn.**

Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature* 2001; 414: 799-806

**[62] NJ. Bryant, R. Govers, DE. James.**

Regulated transport of the glucose transporter GLUT4. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2002; 3: 267-77

**[63] J. Capeau.**

Voies de signalisation de l'insuline: mécanismes affectés dans l'insulinorésistance. *MEDECINE/SCIENCES* 2003 ; 19 : 834-9

**[64] U. Feldt-Rasmussen, ER. Mathiesen.**

Endocrine disorders in pregnancy: physiological and hormonal aspects of pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25:875-84

**[65] KY. Lain, PM. Catalano.**

Factors that affect maternal insulin resistance and modify fetal growth and body composition. *Metab Syndr Relat Disord* 2006;4:91-100.

**[66] F . Galtier, C . Brunet, J . Bringer.**

Partie V. Situations cliniques particulières : Diabète et grossesse. *Diabétologie* (2ème édition) 2014, Pages 315–325.

- [67] **JL. Mills, L. Jovanovic, R. Knopp, J. Aarons et al.** Physiological reduction in fasting plasma glucose concentration in the first trimester of normal pregnancy : the diabetes in early pregnancy study. *Metabolism* 1998 ; 47 : 1140-44
- [68] **C. Jacovetti, R. Regazzi.**  
Adaptations métaboliques au cours de la grossesse. *Médecine des maladies métaboliques*. 2012 ; 6 (4): 279- 287.
- [69] **A. Vambergue, A.-S. Valat, P. Dufour, M. Cazaubiel, P. Fontaine, F. Puech.**  
Physiopathologie du diabète gestationnel. *J Gynecol Obstet Biol Reprd* 2002 ; 31 (suppl.au n°6) : 4S3- 4S10)
- [70] **C. Kuhl.**  
Insulin secretion and insulin resistance in pregnancy and GDM: implications for diagnosis and management. *Diabetes* 1991; 40: 18-24
- [71] **P. Deruelle, J.-C. Clay, M. Cazaubiel, D. Subtil, P. Fontaine, A. Vambergue.**  
Diabète gestationnel *Gynécologie /Obstétrique* 5-042-C-20 ;P1-10.
- [72] **D. Newbern, M. Freemark.**  
Placental hormones and the control of maternal metabolism and fetal growth. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2011;18:409-16.
- [73] **S. D'Ippolito, C. Tersigni, G. Scambia, N. Di Simone.**  
Adipokines, an adipose tissue and placental product with biological functions during pregnancy. *Biofactors* 2012;38:14-23
- [74] **AB. Zavalza-Gómez, R. Anaya-Prado, AR. Rincón-Sánchez, JM. Mora-Martínez.**  
Adipokines and insulin resistance during pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;80:8-15.

**[75] N. Ben-Jonathan, CR. LaPensee, EW. LaPensee.**

What can we learn from rodents about prolactin in humans? *Endocr Rev* 2008;29:1-41.

**[76] H. Kim, Y. Toyofuku, FC. Lynn, E. Chak et al.**

Serotonin regulates pancreatic beta cell mass during pregnancy. *Nat Med* 2010;16:804-8

**[77] H. Zhang, J. Zhang, CF. Pope, LA. Crawford et al.**

Gestational diabetes mellitus resulting from impaired beta-cell compensation in the absence of FoxM1, a novel downstream effector of placental lactogen. *Diabetes* 2010;59:143-52.

**[78] C. Demirci, S. Ernst, JC. Alvarez-Perez, et al.**

Loss of HGF/c-Met signaling in pancreatic  $\beta$ -cells leads to incomplete maternal  $\beta$ -cell adaptation and gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 2012;61:1143-52.

**[79] TC. Brelje, NV. Bhagroo, LE. Stout, RL. Sorenson.**

Beneficial effects of lipids and prolactin on insulin secretion and beta-cell proliferation: a role for lipids in the adaptation of islets to pregnancy. *J Endocrinol* 2008;197:265-76.

**[80] MS. Magee, CE. Walder, TJ. Benedetti, RH. Knopp.**

Influence of diagnostic criteria on the incidence of gestational diabetes and perinatal morbidity. *JAMA* 1993 ;269 : 609-15 ; American Diabetes Association Consensus Statement. *Diabetes Care* 1999 ; 22(suppl1) : S74-S6129,30.

**[81] SL. Kjos, TA. Buchanan.**

Gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 1749-56.

**[82] C. Kühl.**

Etiology and pathogenesis of gestational diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21 (Suppl 2): 19-26.

**[83] WT. Garvey, L. Maianu, J. Zhu, 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: 1773-84.

**[84] JE. Friedman, T. Ishizuka, J. Shao, L. Huston, T. Highman, P. Catalano.**

Impaired glucose transport and insulin receptor tyrosine phosphorylation in skeletal muscle from obese women with gestational diabetes. *Diabetes* 1999; 48: 1807-14.

**[85] CM. McFarlane, N. Tsakalacos.**

The extended Pedersen hypothesis. *Clin Physiol Biochem* 1988; 6: 68-73.

**[86] P. Damm, C. Kuhl, K. Buschard et al.**

Prevalence and predictive value of islet-cell antibodies in women with previous gestational diabetes. *Diabetic Med* 1994; 11: 558-63.

**[87] Y. Chen, WX. Liao, AC. Roy et al.**

Mitochondrial gene mutations in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2000; 48: 29-35.

**[88] AL. Delezoide, S.Khung-Savatovsky, F. Guimiot**

Retentissement foetoplacentaire du diabète et de l'obésité maternels. *Médecine de la Reproduction, Gynécologie Endocrinologie*. 2008; 10 (3): 175- 84.

[89] **M. Saint-Faust, U. Simeoni.**

Devenir des enfants nés de mère diabétique. Médecine des maladies Métaboliques - Septembre 2012 - Vol. 6 - N°4.

[90] **UM. Schaefer, G. Songster, A. Xiang, et al.**

Congenital malformations in offspring of women with hyperglycemia first detected during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 1165-71.

[91] **L. Hatfield, A. Schwoebel, C. Lynyak.**

Caring for the infant of a diabetic mother. *MCN Am J Matern Child Nurs* 2011;36:10-6.

[92] **O. Verier-Mine, A. Vambergue, C. Lemaire. Diagest group.** First french large scalescreening of gestationnal diabetes. *Diabetologia* 1994;37(A58).

[93] **J. Sheffield, E. Butler-Koster, B. Casey, D. McIntire, K. Leveno.**

Maternal diabetes mellitus and infant malformations. *Obstet Gynecol* 2002;100(5):925-30.

[94] **Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study:** Associations with neonatal anthropometrics. *Diabetes* 2009;58:453-9.

[95] **D. Mitanchez.**

Complications fœtales et néonatales du diagnostic gestationnel : mortalité périnatale, malformations congénitales, macrosomie, dystocie des épaules, traumatisme obstétrical, complications néonatales. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* (2010) 39, S189–S199.

[96] **JC. Clay, P. Deruelle, C. Fischer et al.**

Quinze questions pratiques concernant le diabète gestationnel. *Gynecol Obstet Fertil* 2007;35:724-30.

- [97] **K. Horvath, K. Koch, K. Jeitler, E. Matyaset al.**  
Effects of treatment in women with gestational diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;340:c1395.
- [98] **CA. Crowther, JE. Hiller, JR.Moss, AJ. McPhee et al. for the Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group.**  
Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005 ; 352: 2477.
- [99] J. Laugier, J.C. Rozé.  
Soins aux nouveau-nés Paris: Masson (2002)
- [100] **M.S. Busch-Brafin, M. Pinget.**  
Le diabète gestationnel.Médecine Nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique - 2001 - vol.25 - n°2 ;115-20.
- [101] **G. Beucher, B. Viaris de Lesegno, M. Dreyfus.**  
Complications maternelles du diabète gestationnel ; *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* (2010) 39, S171–S188
- [102] **The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO)Study Cooperative Research Group.**  
Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:255.e1-7.
- [103] **O. Langer, Y. Yogev, O. Most, EM. Xenakis.**  
Gestational diabetes: the consequences of not treating. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:989-97.

- [104] **HE. Richter, CG. Brumfield, SP. Cliver, KL. Burgio, CL. Neely, RE. Varner.**  
Risk factors associated with anal sphincter tear: a comparison of primiparous patients, vaginal births after cesarean deliveries, and patients with previous vaginal delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1194-8
- [105] **F. Pallardo, L. Herranz, T. Garcia-Ingelmo.**  
Early post-partum metabolic assessment in women with prior gestational diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:1053-8
- [106] **JB. O'Sullivan.**  
Diabetes mellitus after GDM. *Diabetes* 1991;29:131-5.
- [107] **P. Damm, C. Kühl, A. Bertelen, L. Molsted-Pederson.**  
Predictive factors for development of diabetes in women with previous gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1991 ; 167 : 607-616.
- [108] **American Diabetes Association.**  
Standards of medical care in diabetes. Detection and diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2005;28(S4-S36).
- [109] **M. Dalfra, A. Lapolla, M. Masin et al.**  
Antepartum and early postpartum predictors of type 2 diabetes development in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 2001;27:675-80.
- [110] **L. Bellamy, JP. Casas , AD. Hingorani , D. Williams .**  
Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009 ; 373:1773.
- [111] **RM. McManus, EA. Ryan.**  
Insulin requirements in insulin-depedent and insulin-requiring GDM women during final month of pregnancy. *Diabetes Care* 1992 ; 15 : 1323-1327.

[112] **BR. Vohr, CM. Boney.**

Gestational diabetes: the forerunner for the development of maternal and childhood obesity and metabolic syndrome? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2008;21:149-57.

[113] **JMG. Wilson, F. Jungner.**

Principes et pratiques du dépistage des maladies. Genève: Organisation mondiale de la sante; 1970. 182 p. [http://whqlibdoc.who.int/php/WHO\\_PHP\\_34\\_fre.pdf](http://whqlibdoc.who.int/php/WHO_PHP_34_fre.pdf)

[114] [http://www.adeca68.fr/prevention\\_et\\_depistage/performances\\_dun\\_test\\_de\\_depistage.166.html](http://www.adeca68.fr/prevention_et_depistage/performances_dun_test_de_depistage.166.html).

[115] **M. Virally, M. Laloi-Michelin.**

Méthodes du dépistage et du diagnostic du diabète gestationnel entre 24 et 28 semaines d'aménorrhée. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*.2010 ; 39 : S220–S238.

[116] **MB. Landon, CY. Spong, E. Thom , MW. Carpenter et al. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network (NICHD)**

A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med* 2009 ; 361:1339.

[117] **E. GLORIA, A. VALOS, A. MSC LISA, O. WENS.**

Applying Current Screening Tools for Gestational Diabetes Mellitus to a European Population: Is It Time for Change? *DIABETES CARE* , VOLUME 36, OCTOBER 2013 ;3040-44).

[118] **T. Schmitz.**

Pour le dépistage systématique du diabète gestationnel. *Gynecol Obstet Fertil* 2008 ; 36 : 564-6.

- [119] **SC. Brody, R. Harris et al.**  
Screening for gestational diabetes: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Obstet Gynecol* 2003;101:380–92.
- [120] **CD. Naylor, M. Sermer, E. Chen, D. Farine**  
Selective screening for gestational diabetes mellitus. Toronto Trihospital Gestational Diabetes Project Investigators. *N Engl J Med* 1997;337:1591-6.
- [121] **RX .Davey, PS. Hamblin.**  
Selective versus universal screening for gestational diabetes mellitus: an evaluation of predictive risk factors. *Med J Aust* 2001;174:118-21.
- [122] **DM. Jensen, L. Molsted-Pedersen, H. Beck-Nielsen, JG. Westergaard, P. Ovesen, P. Damm.**  
Screening for gestational diabetes mellitus by a model based on risk indicators: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 2003 Nov;189(5):1383-8.
- [123] **American College of Obstetricians and Gynecologists.** Gestational diabetes. ACOG practice bulletin clinical management guidelines for obstetrician gynecologists. *Obstet Gynecol* 2001; 98:525–38.
- [124] **American Diabetes Association.**  
Position statement, gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004; 27(suppl. 1):88–90
- [125] **A.-M. Guedj.**  
Quand dépister le diabète gestationnel ? *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* (2010) 39, S214-S219.

[126] **A.J. Scheen, F.H. Luyckx.**

Hyperglycémie provoquée par voie orale revisitée. Médecine des maladies métaboliques, 5, 2010: 569-574.

[127] **FE. Harlass, K. Braky, JA. Read.**

Reproducibility of the oral glucose tolerance test in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1991;164:564-8

[128] **PM. Catalano, DA. Avallone, NM. Drago, SB. Amini.**

Reproducibility of the oral glucose tolerance test in pregnant women. Am J Obstet Gynecol 1993;169:874-81.

[129] **PA. Weiss, M. Haeusler, F. Kainer, P. Pürstner, J. Haas**

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;178:830-5.

[130] **BE. Metzger, TA. Buchanan, DR. Coustan, A. De Leiva, DB. Dunger, DR. Hadden et al.**

Summary and recommendations of the fifth international Workshop conference on gestational diabetes mellitus. Diabetes Care 2007;30(Suppl 2):S251-S60.

[131] **International Association of Diabetes and pregnancy Study Groups Consensus Panel.**

International Association of Diabetes and pregnancy Study Groups Recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. Diabetes Care 2010;33:676-82.

[132] **WJ. Watson.**

Screening for glycosuria during pregnancy. South Med J 1990;83:156-8.

**[133] RK. Gribble, PR. Meier, RL. Berg.**

The value of urine screening for glucose at each prenatal visit. *Obstet Gynecol* 1995;86:405-10.

**[134] WA. Alto.**

No need for glycosuria/proteinuria screen in pregnant women. *J Fam Pract* 2005;54:978-83.

**[135] KJ. Buhling, L. Elze, W. Henrich, E. Starr, U. Stein, G. Siebert et al.**

The usefulness of glycosuria and the influence of maternal blood pressure in screening for gestational diabetes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;113:145-8.

**[136] S. Riskin-Mashiah, G. Younes, A. Damti, R. Auslender.**

First-trimester fasting hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *Diabetes Care* 2009;32:1639-43.

**[137] H. Legardeur, G. Girard, L. Mandelbrot.**

Dépistage du diabète gestationnel : vers un nouveau consensus ? ; *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 39 (2011) 174-179.

**[138] NI. Jowett, AK. Samanta, AC. Burden.**

Screening for diabetes in pregnancy: is a random blood glucose enough? *Diabet Med* 1987;4:160-3.

**[139] AA. Nasrat, FD. Johnstone, SA. Hasan.**

Is random plasma glucose an efficient screening test for abnormal glucose tolerance in pregnancy? *Br J Obstet Gynaecol* 1988;95:855-60.

[140] **M. Mathai, T.J. Thomas, S. Kuruvila, P. Jairaj.**

Random plasma glucose and the glucose challenge test in pregnancy. *Natl Med J India* 1994;7:160-2.

[141] **A. McElduff, J. Goldring, P. Gordon, L. Wyndham.**

A direct comparison of the measurement of a random plasma glucose and a post-50 g glucose load glucose, in the detection of gestational diabetes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1994; 34:28-30.

[142] **Y. Maegawa, T. Sugiyama, H. Kusaka, M. Mitao, N. Toyoda.**

Screening tests for gestational diabetes in Japan in the 1st and 2nd trimester of pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract* 2003;62:47-53.

[143] **M. Van Leeuwen, EJ. Zweers, BC. Opmeer, E. van Ballegooie, HG. Brugge, HW. de Valk et al.**

Comparison of accuracy measures of two screening tests for gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007;30:2779-84.

[144] **DR. Coustan, JA. Widness, MW. Carpenter, L. Rotondo, DC. Pratt.**

The "breakfast tolerance test": screening for gestational diabetes with a standardized mixed nutrient meal. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:1113-7.

[145] **RN. Roberts, J. McManus, S. Dobbs, DR. Hadden.**

A standardized breakfast tolerance test in pregnancy: comparison with the 75g oral glucose tolerance test in unselected mothers and in those with impaired glucose tolerance. *Ulster Med J* 1997;66:18-23.

[146] **S. Hidar, A. Chaïeb, S. Baccouche, S. Laradi, M. Fkih, A. Milled et al.** Apport de la mesure de la glycémie postprandiale dans le dépistage du diabète gestationnel. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2001;30:344-7.

[147] **MM. Agarwal, GS. Dhatt, J. Punnose, R. Zayed.**

Gestational diabetes: fasting and postprandial glucose as first prenatal screening tests in a high-risk population. *J Reprod Med* 2007;52:299-305.

[148] **WT. Cefalu, KL. Prather, DL. Chester, CJ. Wheeler, M. Biswas, ML. Pernoll.**

Total serum glycosylated proteins in detection and monitoring of gestational diabetes. *Diabetes care* 1990;13:872-5.

[149] **G. Puavilai, S. Chanprasertyotin, M. Jirapinyo.**

An evaluation of glycosylated hemoglobin measurement by a colorimetric method as a screening test for gestational diabetes mellitus. *J Med Assoc Thai* 1993;76:549-53.

[150] **MM. Agarwal, PF. Hughes, J. Punnose, M. Ezimokhai, L. Thomas.**

Gestational diabetes screening of a multiethnic, high-risk population using glycosylated proteins; *Diabetes Res Clin Pract* 2001;51:67-73.

[151] **Y. Maegawa, T. Sugiyama, H. Kusaka, M. Mitao, N. Toyoda.**

Screening tests for gestational diabetes in Japan in the 1st and 2<sup>nd</sup> trimester of pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract* 2003;62:47-53.

[152] **MM. Agarwal, GS. Dhatt, J. Punnose, G. Koster.**

Gestational diabetes: a reappraisal of HBA1c as a screening test. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84:1159-63.

[153] **Nasrat HA, Ajabnoor MA, Ardawi MSM.**

Fructosamine as a screening-test for gestational diabetes mellitus: a reappraisal. *Int J Gynecol Obstet* 1990;34:27-33.

[154] **R. Corcoy, MJ. Cerqueira, J. Pedreño, J. Matas, M. Codina, JM. Pou et al.**

Serum fructosamine is not a useful screening test for gestational diabetes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991; 25:217-20.

[155] **G. Uncu, H. Ozan, C. Cengiz.**

The comparison of 50 g glucose challenge test, HbA1c and fructosamine levels in diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1995;22:230-4.

[156] **PF. Hughes, M. Agarwal, P. Newman, J. Morrison.**

An Evaluation of Fructosamine Estimation in Screening for Gestational Diabetes Mellitus. *Diabet Med* 1995;12:708-712.

[157] **DS. Weerasekera, H. Peiris.**

The value of serum fructosamine in comparison with oral glucose tolerance test (OGTT) as a screening test for detection of gestational diabetes mellitus. *J Obstet Gynaecol* 2000;20:136-8.

[158] **SJ. Meltzer, J. Snyder, JR. Penrod, M. Nudi, L. Morin.**

Gestational diabetes mellitus screening and diagnosis: a prospective randomised controlled trial comparing costs of one-step and two-step methods. *BJOG* 2010, DOI:10.1111/j.1471-0528.2009.02475.x

[159] **MM. Agarwal, J. Punnose, GS. Dhatt.**

Gestational diabetes: problems associated with oral glucose tolerance test. *Diabetes Res Clin Pract* 2004;63:73-4

[160] **A. Vambergue.**

Le diabète gestationnel. *Médecine des maladies Métaboliques* - Septembre 2012 - Vol. 6 - N°4.271-278.

[161] **DR. Coustan, LP. Lowe, BE. Metzger, AR. Dyer.**

The hyperglycemia and adverse pregnancy outcome (HAPO) study: paving the way for new diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:654 [e1-6].

**[162] RG. Moses, GJ. Morris, P. Petocz, F. San Gil , D. Garg.**

The impact of potential new diagnostic criteria on the prevalence of gestational diabetes mellitus in Australia. *Med J Aust* 2011;194:338-40.

**[163] E. Wery, A. Vambergue, F. LeGoueff, D. Vincent, P. Deruelle.**

Impact des nouveaux critères de dépistage sur la prevalence du diabète gestationnel. *J Gynecol Obstet et Biol Reprod (Paris)* (2013).

**[164] N. Poolsup, N. Suksoomboon , M. Amin**

Effect of Treatment of Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis; March 2014 | Volume 9 | Issue 3 | e92485;1-9.

**[165] C. Tran, J. Philippe, M. Boulvain.**

Prise en charge du diabète gestationnel : nouvelles connaissances et perspectives futures ; *Rev Med Suisse* 2011;7:1250-1254.

**[166] S. Jacqueminet, MF. Jannot-Lamotte.**

Therapeutic management of gestational diabetes. *Diabet Metab* 2010;36:658-71.

**[167] A. Vambergue, P. Fontaine.**

Autosurveillance glycémique et diabète : le cas particulier de la femme enceinte. *Médecine des maladies Métaboliques* - Septembre 2010 – Vol. 4 – Suppl. 1

**[168] A. Vambergue.**

Le diabète gestationnel. *Médecine Clinique endocrinologie & diabète* • n° 50, Janvier-Février 2011 ; 26-32.

**[169] JF. Clapp.**

Effect of dietary carbohydrate on the glucose and insulin response to mixed caloric intake and exercise in both nonpregnant and pregnant women. *Diabetes Care* 199;21 Suppl 2:B107-12.

**[170] RG. Moses, M. Barker, M. Winter, P. Petocz, JC. Brand-Miller.**

Can a low-glycemic index diet reduce the need for insulin in gestational diabetes mellitus? A randomized trial. *Diabetes Care* 2009;32:996-1000.

**[171] V. Dumontet-Repiquet.**

Prise en charge diététique de la femme enceinte obèse ou diabétique. *mt Médecine de la Reproduction, Gynécologie Endocrinologie* 2008 ; 10 (3) : 209-1.

**[172] P. Fontaine.**

Autosurveillance dans le diabète gestationnel. *Diabetes Metab*,2003,29,2S37-2S41.

**[173] JS. Hawkins, BM. Casey, JY. Lo et al.**

Weekly compared with daily blood glucose monitoring in women with diet-treated gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 2009;113:1307-12

**[174] LS. Weinert.**

For International Association of Diabetes And Pregnancy Study Groups Recommendations On the Diagnosis And Classification Of hyperglycemia In Pregnancy, *Diabetes Care* 2010 ; 33:e97.

**[175] EK. Pollex, SF. Denice, A. Lubetsky, PM. Yip.**

Insulin glargine safety in pregnancy: a transplacental transfer study. *Diabetes Care* 2010 ; 33:29.

**[176] CA. Negrato, A. Rafacho , G. Negrato , MF. Teixeira et al.**

Glargine vs. NPH insulin therapy in pregnancies complicated by diabetes: an observational cohort study. *Diabetes Res Clin Pract* 2010 ; 89:46.

**[177] E. Moretti, M. Rezvani, G. Koren.**

Safety of glyburide for gestational diabetes *Ann Pharmacotherapy* 2008;42:483-90.

[178] **G. Carles, L. Germain, N. Alassas, W. El Guindi et al.**

Traitement du diabète gestationnel par hypoglycémifiants oraux. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* (2010) 39, 139-143.

[179] **CJ. Kremer, P. Duff.**

Glyburide for the treatment of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1438—9.

[180] **R. Chmait, T. Dinise, T. Moore.**

Prospective observational study to establish predictors of glyburide success in women with gestational diabetes mellitus. *J Perinatal* 2004;24:617—22.

[181] **AM. Bertini, JC. Silva, W. Taborda, F. Becker, FR. Lemos Beber.**

Perinatal outcomes and the use of oral hypoglycemics agents. *J Perinat Med* 2005;33:519—23.

[182] **EJ. Coetzee, WPU. Jackson.**

Oral hypoglycemics agents in the first trimester and fetal outcome. *S Afr Med J* 1984;65: 635—7.

[183] **O. Langer, DL. Conway, MD. Berkus, EMJ. Xenakis, O. Gonzales.**

A comparison of glyburide versus insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000;343:1134—8

[184] **GF. Jacobson, GA. Ramos, JY. Ching, RS. Kirby, A. Ferrara, DR. Field.**

Comparison of glyburide and insulin for the management of gestational diabetes in a large managed care organization. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:118—24.

[185] **O. Langer, Y. Yogev, EM. Xenakis, B. Rosenn.**

Insulin and glyburide therapy: dosage, severity of level of gestational diabetes, and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:135—9.

**[186] RC. Hughes, JA. Rowan.**

Pregnancy in women with type 2 diabetes who takes metformin and what is the outcome? *Diabetic Med* 2006;23:318-22. *mellitus. N Engl J Med* 2000;343:1134-8.

**[187] GA. Ramos, GF. Jalobson, RS. Kirby, JY. Ching.**

Comparison of glyburide and insulin for the management of gestational diabetics with markedly elevated oral glucose challenge test and fasting hyperglycemia. *J Perinatal* 2007;27:262-7.

**[188] JA. Rowan, WM. Hague, W. Gao, MR. Battin, MP. Moore.**

Metformin versus insulin for treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2003-15.

**[189] KL. Lain, MJ. Garabedian, A. Daftary, A. Jeyabalan.**

Neonatal adiposity following maternal treatment of gestational diabetes with glyburide compared with insulin. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:501-3.

**[190] B. Elliot, O. Langer, S. Schenker, RF. Johnson.**

Insignificant transfer of glyburide occurs across the human placenta. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:807-12.

**[191] DS. Feig, G. Briggs, J. Kraemer, P. Ambrose.**

Transfer of glyburide and glipizide into breast milk. *Diabetes Care* 2005;28:1851-5.

**[192] SP. Chauhan, DJ. West, JA. Scardo, JM. Boyd, J. Joiner, NW. Hendrix.**

Antepartum detection of macrosomic fetus: clinical versus sonographic, including soft-tissue measurements. *Obstet gynecol* 2000;95:639-42.

**[193] HAS.**

Suivi et orientation des femmes enceintes en fonction des situations à risque identifiées. 2007.

**[194] O. Thiebaugeorges , B. Guyard-Boileau.**

Surveillance obstétricale en cas de diabète gestationnel et particularité de la prise en charge de la menace d'accouchement prématuré. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* (2010) 39, S264–S273.

**[195] Rapport du Comité National Technique de l'Echographie de Dépistage Prénatal.** 2005.

**[196] The guideline development group.**

Management of diabetes from preconception to the postnatal period: summary of the NICE guidance. *BMJ* 2008;336:714-7.

**[197] KP. Williams, DF. arquharson, M. Bebbington, J. Dansereau, F. Galerneau, RD. Wilson et al.**

Screening for fetal well-being in a high-risk pregnant population comparing the nonstress test with umbilical artery Doppler velocimetry: a randomized controlled clinical trial. *Am J Obstet gynecol* 2003;188:1366-71.

**[198] C. Garabedian, P. Deruelle .**

Accouchement (terme, voie, équilibre glycémique perpartum) adapté au diabète gestationnel. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* (2010) 39, S274–S280.

**[199] L. Jovanovic.**

Glucose and insulin requirements during labor and delivery: the case for normoglycemia in pregnancies complicated by diabetes. *Endocr Pract* 2004;10 Suppl 2:40-5.

**[200] D. Mitanchez.**

Particularités de la prise en charge du nouveau-né de mère avec diabète gestationnel. Environnement pédiatrique. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction (2010) 39, S281–S288.

**[201] V. Kerlan**

Post-partum et contraception chez les femmes ayant eu un diabète gestationnel. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction (2010) 39, S289-S298.

**[202] SL. Kjos, O. Henry , RM. Lee , TA. Buchanan, DR.Mishell Jr.**

The effect of lactation on glucose and lipid metabolism in women with recent gestational diabetes. Obstet Gynecol, 1993. 82(3): p. 451-5.

**[203] EB. Schwarz, RM. Ray, AM. Stuebe, MA. Allison**

Duration of lactation and risk factors for maternal cardiovascular disease. Obstet Gynecol, 2009. 113(5): p. 974-82.

**[204] EP. Gunderson, MM. Hedderson, V. Chiang, Y. Crites et al.**

Lactation intensity and postpartum maternal glucose tolerance and insulin resistance in women with recent GDM: the SWIFT cohort. Diabetes Care, 2012. 35(1): p. 50-6.

**[205] AM.Stuebe,JW.Rich-Edward, WC. Willett, JE.Manson et al.,**

Duration of lactation and incidence of type 2 diabetes.JAMA, 2005. 294(20): p. 2601-10.

**[206] AB. Schwartz, J. Brown, J. Creasman, A. Stuebe, CK. McClure, SK. Van Den Eeden et al.**

Lactation and maternal risk of type 2 diabetes: a population based Study. Am J Med 2010 Sept in press.

- [207] **TL. Crume, LG. Ogden , EJ. Mayer-Davis , RF. Hamman et al.**

The impact of neonatal breast-feeding on growth trajectories of youth exposed and unexposed to diabetes in utero: the EPOCH Study. *Int J Obes (Lond)*, 2012. 36(4): p. 529-34.

- [208] **TL. Crume, L. Ogden, M. Maligie, S. Sheffield et al.**

Long-term impact of neonatal breastfeeding on childhood adiposity and fat distribution among children exposed to diabetes in utero. *Diabetes Care*, 2011. 34(3): p. 641-5

- [209] **SL. Kjos, R. Peters, A. Xiang, D. Thomas, U. Schaefer, TA. Buchanan.** Contraception and the risk of type 2 diabetes mellitus in latino women with prior gestational diabetes mellitus. *JAMA* 1998; 280:533-7

- [210] **C. Kim, K. Seidel, E. Begier, YS. Kwok.**

Diabetes and Depot Medroxyprogesterone contraception in Navajo women. *Arch Intern Med* 2001;161:1766-71.

- [211] **L. Vicente, D. Mendonça, M. Dingle, R. Duarte, JM. Boavida.**

Etonogestrel implant in women with diabetes mellitus. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2008;13:387-395

- [212] **R. Kimmerle, L. Heinemann, M. Berger.**

Intra-uterine devices are safe and effective contraceptive for type 1 diabetic women. *Diabetes Care* 1995;18:1506-7.

- [213] **S. Rogovskaya, R. Rivera, DA. Grimes, PL. Chen, B. Pierre-Louis, V. Prilepskaya et al.**

Effect of a levonorgestrel intra-uterine system on women with type 1 diabetes: a randomised trial. *Obstet Gynecol* 2005;105:811-5

- [214] **OR. Grigoryan, EE. Grodnitskaya, EN. Andreeva, MV. Shestakova, GA. Melnichenko.**

Dedov II Contraception in perimenopausal women with diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol* 2006;22:198-206.

- [215] **KJ. Hunt, DL. Conway.**

Who returns for postpartum glucose screening following gestational diabetes mellitus? *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198(4): 404 e1-6.

- [216] **Y. Linné, B. Barkeling, S. Rössner.**

Natural course of gestational diabetes mellitus: long term follow-up of women in the SPAWN study. *Br J Obstet Gynaecol* 2002;109:1227-31.

- [217] **EP. Gunderson, CE. Lewis, Tsai, V. Chiang, M. Carnethon, CP. Quen-senberry et al.**

A 20-years prospective study of childbearing and incidence of diabetes in young women, controlling for glycemia before conception. The Coronary Artery Risk development in Young Adults (CARDIA) study. *Diabetes* 2007;56:2990-96.

- [218] **O. Vèrier-Mine.**

Devenir maternel après un diabète gestationnel. Dépistage et prévention du diabète de type 2. Revue de la littérature. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* (2010) 39, S299-S321.

- [219] **A. Vambergue, C. Dognin, A. Boulogne, MC. Réjou, S. Biauxque, P. Fontaine.**

Increasing incidence of abnormal glucose tolerance among women with prior abnormal glucose tolerance during pregnancy: DIAGEST 2 Study. *Diab Med* 2008;25:58-64.

- [220] **Recommandations Alfediam 1996.**

Grossesse et contraception chez la femme diabétique. *Diabète gestationnel*.

- [221] **L. Hoffman, C. Nolan, JD. Wilson, JJN. Oats, D. Simmons.**  
Gestational diabetes mellitus - Management guidelines. Med J Aust 1998;169:93-7.
- [222] **American College of Obstetricians and Gynecologists Committee ACOG  
Committee opinion.**  
No 357 Primary and preventive care. Obstet Gynecol 2006;108:1615-22.
- [223] **A. Vambergue, P. Deruelle, V. Samouelian, P.Fontaine.**  
Diabète gestationnel : où en sommes-nous en 2007 ? Médecine des maladies  
Métaboliques - Mai 2008 - Vol. 2 - N°3.
- [224] **C. Zhang, S. Liu, CG. Solomon, FB. Hu.**  
Dietary fiber intake, dietary glycemic load, and the risk for gestational diabetes  
mellitus. Diabetes Care 2006;29:2223-30.
- [225] **RF. Hamman, RR. Wing, SL. Edelstein, JM. GA. Lachin, Bray, L. Delahanty  
et al.**  
Effect of weight loss with lifestyle intervention on risk of diabetes. Diabetes Care  
2006;29:2102-7.

# *Serment de Galien*

*Je jure en présence des maîtres de cette faculté :*

- *D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

## قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

### أقسم بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوماً وفيها لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوزع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد

# سكري الحمل

## أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

من طرفه

**الآنسة: حسناء العز**

المزودة في: 18 يناير 1988 بالدار البيضاء

## لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: سكري الحمل - الفيزيولوجية المرضية - المضاعفات - الفحص - التشخيص.

### تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس	السيد: العياشي الشبراوي أستاذ في الكيمياء الحيوية
مشرفة	السيدة: سناء بوحسين أستاذة في الكيمياء الحيوية
أعضاء	السيد: دريس رحالي موساوي أستاذ في أمراض النساء والتوليد
	السيدة: أمال تهيمو إزكا أستاذة في طب الأطفال
	السيد: عبد الله الدامي أستاذ في الكيمياء الحيوية