



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

Anne ROHOWYJ

le 22 octobre 2012

**HYPERGLYCÉMIE PROVOQUÉE PAR VOIE ORALE :
ÉTUDE D'INTERPRÉTABILITÉ DES COURBES PLATES
AU COURS DE LA GROSSESSE**

À PROPOS DE 83 PATIENTES SUIVIES À LA MATERNITÉ RÉGIONALE DE
NANCY

Examineurs de la thèse :

Monsieur le Professeur Olivier ZIEGLER

Président

Monsieur le Professeur Philippe JUDLIN

Juge

Monsieur le Professeur Marc KLEIN

Juge

Monsieur le Docteur en Médecine Olivier MOREL

Juge

Madame le Docteur en Médecine Michèle FLORIOT

Juge et Directrice

Monsieur le Docteur en Médecine Guy-Alain SERY

Juge

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université de Lorraine : Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen « Pédagogie » : Professeur Karine ANGIOI
Vice Doyen Mission « sillon lorrain » : Professeur Annick BARBAUD
Vice Doyen Mission « Campus » : Professeur Marie-Christine BÉNÉ
Vice Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN
Vice Doyen Mission « Recherche » : Professeur Jean-Louis GUÉANT

Assesseeurs :

- 1 ^{er} Cycle :	Professeur Bruno CHENUUEL
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et universitarisation études para-médicales »	M. Christophe NÉMOS
- 2 ^{ème} Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
- 3 ^{ème} Cycle :	
« DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
« DES Spécialité Médecine Générale »	Professeur Paolo DI PATRIZIO
- Filières professionnalisées :	M. Walter BLONDEL
- Formation Continue :	Professeur Hervé VESPIGNANI
- Commission de Prospective :	Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Développement Professionnel Continu :	Professeur Jean-Dominique DE KORWIN
Assesseeurs Relations Internationales	Professeur Jacques HUBERT

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX
Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Patrick BOISSEL - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT – François CHERRIER- Jean-Pierre CRANCE- Gérard DEBRY- Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET - Christian JANOT – Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ – Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Jean PREVOT – Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS
PRATICIENS HOSPITALIERS**
(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON – Professeur Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeur Evelyne SCHVOERER

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUSSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre BORDIGONI - Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence*)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Thomas FUCHS-BUDER -
Professeur Marie-Reine LOSSER

2ème sous-section : (Réanimation médicale ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT

Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3ème sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4ème sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1ère sous-section : (Neurologie)

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

Professeur Luc TAILLANDIER – Professeur Louis MAILLARD

2ème sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN

Professeur Thierry CIVIT – Professeur Sophie COLNAT-COULBOIS

3ème sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4ème sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5ème sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1ère sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2ème sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD

Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3ème sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4ème sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1ère sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2ème sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

3ème sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT – Professeur Thierry FOLLIGUET

4ème sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1ère sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent

PEYRIN-BIROULET

3ème sous-section : (Néphrologie)

Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4ème sous-section : (Urologie)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE
1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)
Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY
Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)
Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)
Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER
Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO
2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)
Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE
3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)
Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN
4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)
Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU
1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)
Professeur Roger JANKOWSKI – Professeur Cécile PARIETTI-WINKLER
2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)
Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI
3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)
Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON – Professeur Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE
Professeur Jean-Marc BOIVIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ
Médecine générale
Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteur Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteur Aude BRESSENOT

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Jean-Claude MAYER – Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteur Sophie FREMONT - Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN

Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteur Véronique VENARD – Docteur Hélène JEULIN – Docteur Corentine ALAUZET

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Madame Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteur Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN

2^{ème} sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteur Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*)

Docteur Lina BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

**50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE
PLASTIQUE**

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteur Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Docteur Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Docteur Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Docteur Stéphane ZUILY

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie*)

Docteur Laure JOLY

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-
OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

3^{ème} sous-section :

Docteur Olivier MOREL

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

19^{ème} section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Mr Nick RAMALANJAONA

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS
Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Sophie SIEGRIST
Docteur Arnaud MASSON
Docteur Pascal BOUCHE

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Jean-Marie ANDRÉ - Professeur Daniel ANTHOINE – Professeur Gérard BARROCHE -
Professeur Pierre BEY - Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Michel BOULANGÉ – Professeur
Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Jean-Marie
GILGENKRANTZ - Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Michèle KESSLER - Professeur
Henri LAMBERT - Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Pierre MONIN - Professeur
Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques
POUREL - Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Michel STRICKER - Professeur Gilbert
THIBAUT - Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur Paul VERT
Professeur Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)

Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume Uni)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS
(1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto
(JAPON)*

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Centre Universitaire de Formation et de
Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô
Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)*
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (USA)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de WUHAN (CHINE)

À notre Maître et Président de thèse

Monsieur le Professeur Olivier ZIEGLER
Professeur de Nutrition

Vous nous faites l'honneur d'accepter la Présidence de ce jury de thèse.
Vous nous avez permis de bénéficier de votre expérience ainsi que de celle de votre
équipe en nous accueillant au sein de votre service.
Veuillez trouver ici l'expression de toute notre reconnaissance et de notre profond
respect.

À notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Philippe JUDLIN
Professeur de Gynécologie-Obstétrique

Vous nous faites l'honneur de juger cette thèse.
Veuillez trouver dans cet ouvrage l'expression de toute notre gratitude et de notre infinie
reconnaissance.

À notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Marc KLEIN
Professeur d'Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Vous nous faites l'honneur de juger cette thèse.
Veuillez trouver dans ces pages l'expression de notre infinie reconnaissance et de notre
profond respect.

À notre Juge,

Monsieur le Docteur Olivier MOREL
Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier
Docteur en Gynécologie-Obstétrique

Vous nous faites l'honneur de juger cette thèse.
Nous vous remercions pour vos précieux conseils.
Veuillez trouver ici l'expression de notre gratitude et de toute notre considération.

À notre Juge et Directrice,

Madame le Docteur Michèle FLORIOT
Docteur en Endocrinologie

Vous nous faites l'honneur de juger cette thèse.
Nous vous sommes infiniment reconnaissants de nous avoir confié ce projet.
Nous tenons à vous remercier pour votre extrême disponibilité, vos précieux conseils
et votre gentillesse.
Soyez assurée de notre profonde reconnaissance et de toute notre considération.

À notre Juge,

Monsieur le Docteur Guy-Alain SERY
Docteur en Endocrinologie

Vous nous faites l'honneur de juger cette thèse.
Nous souhaitons vous exprimer ici notre profonde gratitude pour votre disponibilité,
vos conseils avisés et l'intérêt que vous avez porté à ce travail.
Veuillez trouver dans ces pages l'expression de notre sincère gratitude et de toute
notre considération.

À mes Proches,

Merci pour votre soutien et vos encouragements sans cesse renouvelés.

Vous m'avez permis de mener à bien mes projets.

Soyez assurés de mon infinie reconnaissance et de toute mon affection.

À mes Amis,

Merci pour votre soutien et vos encouragements.
Veuillez trouver dans ces quelques mots l'expression de ma profonde amitié.

À toutes les Personnes,

qui ont contribué de près ou de loin à mon épanouissement personnel et
professionnel ainsi qu'à l'aboutissement de ce projet.
Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude et de ma sincère
reconnaissance.

SERMENT

“Au moment d’être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d’être fidèle aux lois de l’honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J’interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l’humanité. J’informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n’exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l’indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l’intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l’intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l’indépendance nécessaire à l’accomplissement de ma mission. Je n’entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J’apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu’à leurs familles dans l’adversité.

Que les hommes et mes confrères m’accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j’y manque”.

TABLE DES MATIÈRES

ABRÉVIATIONS	23
I. INTRODUCTION	25
II. GÉNÉRALITÉS SUR LE DIABÈTE GESTATIONNEL	25
II-1. Définition	25
II-2. Épidémiologie	26
II-3. Facteurs de risque	26
II-4. Physiopathologie	28
II-4-1. Insulinorésistance	28
II-4-2. Insulinosécrétion	28
II-4-3. Conséquences	29
II-5. Complications	29
II-5-1. Complications maternelles	29
II-5-1-1. Hypertension artérielle gravidique, prééclampsie et césarienne	29
II-5-1-2. Hydramnios	30
II-5-1-3. Pré maturité	31
II-5-1-4. Complications infectieuses	31
II-5-1-5. Complications obstétricales	31
II-5-1-6. Complications à long terme	31
II-5-2. Complications foetales et néonatales	32
II-5-2-1. Malformations	32
II-5-2-2. Macrosomie	32
II-5-2-3. Hypertrophie cardiaque septale	33
II-5-2-4. Traumatismes obstétricaux	33

II-5-2-5. Décès périnatal	33
II-5-2-6. Détresse respiratoire néonatale	33
II-5-2-7. Complications métaboliques et biologiques	34
II-5-2-8. Complications à long terme	34
II-6. Dépistage et diagnostic du diabète gestationnel	34
II-6-1. Principes de dépistage et de diagnostic	34
II-6-2. Historique	35
II-6-3. Stratégies de dépistage et de diagnostic du diabète gestationnel avant 2010	36
II-6-3-1. Stratégie en un temps	36
II-6-3-2. Stratégie en deux temps	36
II-6-4. Stratégie actuelle de dépistage et de diagnostic du diabète gestationnel	37
II-7. Courbes d'hyperglycémie provoquée par voie orale plates	41
III. MATÉRIELS ET MÉTHODES	42
III-1. Objectifs de l'étude	42
III-2. Population de l'étude	42
III-1-1. Critères d'inclusion	43
III-1-2. Critères d'exclusion	43
III-3. Recueil des données	43
III-4. Analyse statistique	44
IV. RÉSULTATS	44
IV-1. Étude descriptive	45
IV-1-1. Facteurs de risque	45
IV-1-1-1. Âge	45
IV-1-1-2. Indice de Masse Corporelle	46
IV-1-1-3. Origine ethnique	47

IV-1-1-4. Antécédents familiaux de diabète	47
IV-1-1-5. Antécédents personnels	47
IV-1-1-6. Grossesse actuelle pathologique	48
IV-1-1-7. Prise de poids au cours de la grossesse	49
IV-1-2. Tests de dépistage et de diagnostic du diabète gestationnel	49
IV-1-2-1. Screening test de O'Sullivan	49
IV-1-2-2. Hyperglycémie provoquée par voie orale	50
IV-1-3. Bilan thyroïdien	51
IV-1-4. Hypertension artérielle gravidique	51
IV-1-5. Enquête et régime alimentaires	51
IV-1-6. Cycles glycémiques et diabète gestationnel	52
IV-1-7. Biométries foetales	53
IV-1-8. Hydramnios	54
IV-1-9. Devenir de l'enfant	55
IV-1-9-1. Modalités d'accouchement	55
IV-1-9-2. Mortalité périnatale	56
IV-1-9-3. Prématurité	56
IV-1-9-4. Macrosomie	57
IV-1-9-5. Dystocie des épaules	58
IV-1-9-6. Détresse respiratoire néonatale	58
IV-1-9-7. Hypoglycémie néonatale	59
IV-1-9-8. Hypertrophie cardiaque septale	59
IV-2. Étude comparative	60
IV-3. Étude analytique	62
V. DISCUSSION	66
V-1. Population de l'étude	66
V-2. Résultats	67

VI. CONCLUSION	68
ANNEXES	
ANNEXE I : Fiche standardisée de recueil des données	70
ANNEXE II : Code d'interprétation des tableaux statistiques	74
ANNEXE III : Tableau descriptif des patientes avec courbes d'HGPO plates (analyse statistique)	77
ANNEXE IV : Tableau comparatif de deux sous-groupes de patientes avec HGPO plates selon l'importance du delta glycémique (analyse statistique)	83
BIBLIOGRAPHIE	89

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADA : American Diabetes Association

ALFEDIAM : Association de Langue Française pour l'Étude du DIAbète et des Maladies métaboliques

ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé

ATCD : AnTéCéDent

AUDIPOG : Association des Utilisateurs de Dossiers Informatisés en Pédiatrie, Obstétrique et Gynécologie

CFEF : Collège Français d'Échographie Foetale

CNGOF : Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français

DAT : Diamètre Abdominal Transverse

DG : Diabète Gestationnel

DIM : Département d'Information Médicale

DT2 : Diabète de Type 2

EPO : ÉrythroPOïétine

GAJ : Glycémie À Jeun

GNAJ : Glycémie Non À Jeun

HAPO : Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes

HDL : High Density Lipoprotein

HGPO : HyperGlycémie Provoquée par voie Orale

HPL : Human Placental Lactogen

HTA : HyperTension Artérielle

IADPSG : International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups

IMC : Indice de Masse Corporelle

LGA : Large for Gestational Age

MAP : Menace d'Accouchement Prématuré

MFA : Mouvements Foetaux Actifs

MFIU : Mort Foetale In Utero

NDDG : National Diabetes Data Group

NR : Non Renseigné

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PA : Périmètre Abdominal

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

PPE : Prise de Poids Excessive

RCF : Rythme Cardiaque Foetal

RCIU : Retard de Croissance Intra-Utérin

RPM : Rupture Prématuration des Membranes

SA : Semaine d'Aménorrhée

SFA : Souffrance Foetale Aigüe

SFD : Société Francophone du Diabète

TA : Tension Artérielle

TG : TriGlycérides

I- INTRODUCTION

Le diabète gestationnel constitue un problème de santé publique dont la prévalence ne cesse d'augmenter. Afin d'en optimiser la prise en charge, de nouvelles recommandations portant sur les modalités de dépistage et de diagnostic ont été publiées en 2010. Cet intérêt grandissant amène à s'intéresser à des sujets toujours plus spécifiques.

L'obtention de courbes plates lors d'épreuves d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) est un phénomène régulier mais jusqu'alors négligé. Depuis 1980, seules deux études ont porté sur ce phénomène dont une seule au cours de la grossesse.

L'interprétation de ce type de courbes n'est pas unanime. Si certains les considèrent comme normales, d'autres, au contraire, restent dubitatifs quant à leur pertinence.

L'étude menée ici s'inscrit dans cette problématique et vise à évaluer l'interprétabilité de ce type de résultats au travers d'une analyse rétrospective des dossiers de 83 patientes suivies à la Maternité Régionale de Nancy.

Après une description des caractéristiques de cet échantillon, cette étude s'attachera à confronter les résultats ainsi obtenus aux données représentatives de la situation nationale et d'un groupe de patientes exemptes de diabète gestationnel. Elle tentera enfin d'établir le profil-type de patientes susceptibles de présenter une courbe plate lors d'une épreuve de charge en glucose.

II- GÉNÉRALITÉS SUR LE DIABÈTE GESTATIONNEL

II-1. Définition

Le diabète gestationnel 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, quelque soit le traitement nécessaire et l'évolution dans le post-partum [16, 27, 50].

Cette définition présente deux écueils. Elle est, tout d'abord, qualitative et ne donne donc pas de données quantitatives permettant une mise en application immédiate. Elle regroupe ensuite deux populations distinctes aux pronostics différents :

- des femmes développant un trouble de la tolérance glucidique au cours de la grossesse et régressant, au moins temporairement, à l'issue de celle-ci;
- des femmes présentant un trouble de la tolérance glucidique antérieur à la grossesse, révélé à l'occasion de celle-ci.

La proportion respective des deux groupes est difficile à établir. La première entité s'avère être la plus fréquente. La seconde est évaluée entre 8 et 15% [37, 39] et tend, quant à elle, à croître parallèlement à l'augmentation de la prévalence du diabète de type 2 dans la population générale.

II-2. Épidémiologie

La prévalence du diabète gestationnel est estimée entre 2 et 6%. Elle varie selon les critères diagnostiques utilisés et la population étudiée.

Dans l'étude de Ferrara et al, la prévalence du diabète gestationnel est de 3,2 % en utilisant les critères d'interprétation des HGPO du NDDG et de 4,8 % avec les critères de Carpenter et Coustan [11].

Dans certaines populations spécifiques (Inde, Proche Orient, Sardaigne), 10 à 22% des patientes peuvent présenter un diabète gestationnel comme le rapporte F. Galtier dans son article dédié à l'épidémiologie du diabète gestationnel [12]. Dans ce même document, l'auteur expose les résultats de l'étude de Chu et al., laquelle s'est intéressée aux différences inter-ethniques en reprenant les certificats de naissance de 19 états américains sur la période 2005-2006. Ainsi les prévalences du diabète gestationnel sont respectivement de 3,82% chez les Caucasiennes, 3,54% chez les Noires, 3,63% chez les Hispaniques, 5,13% chez les Amérindiennes et 6,28% chez les Asiatiques .

En France, le registre AUDIPOG objective des prévalences de 3,8% en 2004 et 4,5% en 2005 [49]. Dans l'enquête nationale périnatale de 2010, le diabète gestationnel concerne 7,2% des femmes [5].

Cette prévalence tend à croître au cours du temps comme le confirme l'étude de Getahun et al., qui recense, de façon exhaustive, tous les accouchements aux Etats-Unis entre 1989 et 2004. Les taux de prévalence du diabète gestationnel sont passés de 1,9% en 1989-1990 à 4,2% en 2003-2004, soit une augmentation relative de 122% [13].

II-3. Facteurs de risque

Avant 2010, les facteurs de risque de diabète gestationnel, communément admis, étaient les suivants:

- indice de masse corporelle supérieur à 25 kg/m²,
- âge maternel supérieur ou égal à 30 ans,
- groupe ethnique à risque : Hispaniques, Africaines, Indiennes d'Amérique, Asiatiques (Sud-Est), Originaires des îles du Pacifique, Aborigènes d'Australie [27],
- prise de poids excessive au cours de la grossesse,
- antécédents de diabète gestationnel ou de macrosomie lors de grossesses précédentes,

- antécédents de grossesse pathologique antérieure,
- antécédents familiaux de diabète,
- grossesse actuelle pathologique.

En 2010, l'International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) a élaboré, à partir des résultats de l'étude « Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes » (HAPO) [45], un nouveau référentiel concernant le dépistage et le diagnostic du diabète gestationnel [20].

En France, le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) et la Société Francophone du Diabète (SFD) ont adopté ce consensus et préconisent un dépistage ciblé sur les facteurs de risque suivants :

- indice de masse corporelle supérieur ou égal à 25 kg/m²,
- âge maternel supérieur ou égal à 35 ans,
- antécédents personnels de diabète gestationnel,
- antécédents personnels de macrosomie,
- antécédents familiaux de diabète au premier degré.

Les facteurs de risque communs sont l'indice de masse corporelle, l'âge ainsi que les antécédents personnels de diabète gestationnel et de macrosomie.

Les antécédents familiaux de diabète ne sont désormais considérés que s'ils concernent les apparentés du premier degré.

Concernant la prise de poids excessive, les études sont discordantes. Si certains auteurs [38] retrouvent un lien significatif entre la prise de poids excessive et la survenue d'un diabète gestationnel, d'autres [19] n'objectivent pas d'association statistiquement significative. Ce facteur ne semble pas être indépendant et disparaît des nouvelles recommandations. Il reste, toutefois, largement utilisé par les obstétriciens en pratique courante.

Concernant l'origine ethnique, bien que de nombreuses études confortent l'existence d'un lien entre l'origine et la survenue d'un diabète gestationnel, ce critère ne figure pas dans le nouveau consensus.

Les critères « grossesse pathologique antérieure » et « grossesse pathologique actuelle » ont été retirés car trop vastes et ouvrant à un dépistage quasi systématique.

De nouvelles pistes s'orientent vers le rôle possible du syndrome des ovaires polykystiques comme l'illustre l'étude de Lo et al., laquelle retrouve un risque accru de diabète gestationnel en présence de ce syndrome [26].

Les nouveaux critères de dépistage du diabète gestationnel ont donc été simplifiés afin de permettre une diffusion, une lisibilité et une simplicité accrues auprès des différents professionnels de santé.

II-4. Physiopathologie

La grossesse se caractérise par un état diabétogène résultant de modifications transitoires du métabolisme glucidique avec une insulino-résistance croissante compensée par une insulinosécrétion accrue.

II-4-1. Insulino-résistance

L'insulino-résistance est un phénomène physiologique au cours de la grossesse permettant une épargne du glucose à destination du fœtus.

Elle est essentiellement hépatique et musculaire et s'installe progressivement jusqu'à atteindre un maximum au cours du troisième trimestre. Elle est réversible après l'accouchement.

Catalano et al. ont montré, dans leurs travaux, une réduction de l'insulinosensibilité dès la quatorzième semaine de gestation [8].

Les mécanismes évoqués dans la genèse de l'insulino-résistance sont les suivants : une modification de la liaison de l'insuline à son récepteur, une anomalie post-récepteur ainsi qu'une action périphérique de l'insuline anormale au niveau du tissu adipeux, du muscle squelettique et du foie [47].

Cette insulino-résistance est, par ailleurs, liée à la production d'hormones placentaires : HPL (Human Placental Lactogen) et progestérone mais aussi à la stimulation par la grossesse d'hormones de contre-régulation : prolactine, cortisol et leptine.

II-4-2. Insulinosécrétion

L'hyperinsulinisme est un phénomène réactionnel à l'insulino-résistance. Il résulte de modifications fonctionnelles et structurales des îlots de Langerhans.

Le premier changement est une augmentation progressive de l'insulinémie à jeun responsable d'une diminution de la glycémie à jeun dès la fin du premier trimestre de grossesse.

L'augmentation de l'insulinémie est prédominante en situation post-prandiale. Après un test d'HGPO, l'insulinosécrétion augmente préférentiellement chez les femmes indemnes de diabète gestationnel. Les patientes présentant un diabète gestationnel ont alors un pic plasmatique d'insuline plus tardif [47].

Parallèlement à ces modifications fonctionnelles, on observe des changements structuraux des îlots de Langerhans à type d'hyperplasie et d'hypertrophie [40].

II-4-3. Conséquences

Chez la femme avec une fonction pancréatique normale, l'insulinorésistance est compensée par l'augmentation réactionnelle de l'insulinosécrétion.

Chez la femme avec un trouble de la régulation du métabolisme glucidique, la fonction pancréatique étant déficiente, l'insulinosécrétion est insuffisante pour pallier à l'insulinorésistance croissante ce qui génère un diabète gestationnel.

L'hyperglycémie maternelle induirait ainsi une hyperglycémie fœtale avec hyperinsulinisme réactionnel [34].

L'insuline étant un facteur de la croissance fœtale, l'hyperinsulinisme génère un hyperanabolisme en partie responsable des complications périnatales suivantes:

- une macrosomie développée aux dépens des tissus insulinosensibles avec augmentation prépondérante du Périmètre Abdominal (PA),
- une hypoxie tissulaire responsable d'une production accrue d'érythropoïétine (EPO) entraînant une polyglobulie et une hyperbilirubinémie,
- un retard de maturation pulmonaire à l'origine d'une détresse respiratoire potentielle,
- une hypertrophie cardiaque septale.

L'hyperglycémie peut être responsable de malformations cardiaques, squelettiques, neurologiques et rénales si elle survient au cours de la phase d'organogénèse. Ceci concerne les femmes porteuses d'un diabète préexistant à la grossesse, jusqu'alors méconnu (notamment diabète de type 2).

II-5. Complications

II-5-1. Complications maternelles

II-5-1-1. Hypertension artérielle gravidique, prééclampsie et césarienne

Les complications maternelles communément admises dans le cadre du diabète gestationnel sont l'hypertension artérielle (HTA) gravidique, la prééclampsie ainsi que les césariennes.

L'HTA gravidique est définie par une pression artérielle supérieure ou égale à 140/90 mmHg à partir de 20 semaines d'aménorrhée.

La prééclampsie associe une HTA gravidique et une protéinurie supérieure ou égale à 0,3g/24h.

L'étude HAPO a permis de mettre en évidence une relation positive et linéaire entre le degré d'hyperglycémie maternelle et la survenue de complications de type prééclampsie et césarienne et ceci, même après ajustement sur les facteurs de confusion (âge, IMC, ethnie, parité, pression artérielle moyenne) [45].

Toutefois, le lien de causalité entre diabète gestationnel et pathologies hypertensives gravidiques reste difficile à établir. Les données de la littérature divergent et semblent plutôt évoquer l'existence d'un terrain commun (notamment âge et IMC) pour expliquer cette association statistique.

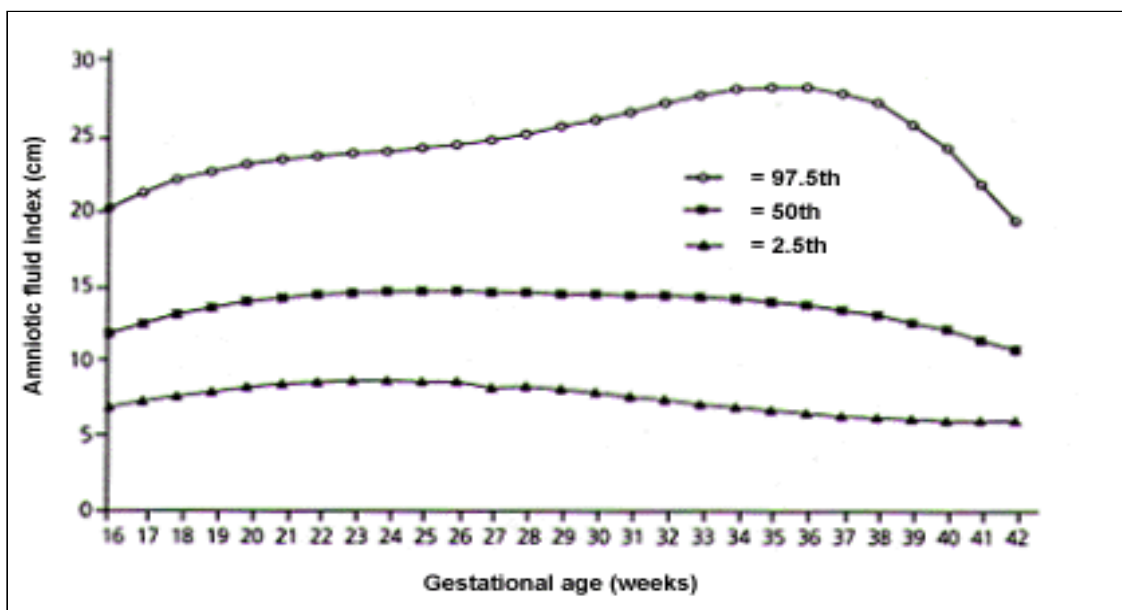
II-5-1-2. Hydramnios

L'index amniotique (ou index de Phelan) est un déterminant échographique permettant la quantification du volume de liquide amniotique.

Il résulte de la somme des mesures en centimètres des quatre plus grandes citernes verticales de liquide amniotique.

Les courbes ci-dessous figurent les valeurs de l'index amniotique selon l'âge gestationnel en fonction de trois percentiles.

Figure : Courbes d'index amniotique [36]



Le diagnostic d'hydramnios est porté lorsque l'index amniotique est supérieur au 95ème percentile selon l'âge gestationnel.

Le diabète gestationnel n'en est pas la seule cause. Toutefois, la découverte échographique d'un excès de liquide amniotique impose la recherche d'un trouble de la tolérance glucidique dans le cadre du bilan étiologique.

II-5-1-3. Prématurité

Une naissance est dite « prématurée » lorsqu'elle survient avant 37 semaines d'aménorrhée.

Le diabète gestationnel serait associé à un sur-risque de naissance prématurée spontanée [17, 22].

Ceci serait d'autant plus significatif en présence d'une pathologie maternelle vasculaire et/ou infectieuse.

II-5-1-4. Complications infectieuses

Ce risque est représenté pour l'essentiel par les infections urinaires basses et hautes. La glycosurie est physiologiquement augmentée au cours de la grossesse normale et ce phénomène est encore plus importante en présence d'un diabète gestationnel. Ceci favorise la survenue d'infections du tractus urinaire.

Une étude israélienne a établi un lien statistiquement significatif entre diabète gestationnel et bactériurie asymptomatique avec une association linéaire et positive confortant l'intérêt du dépistage urinaire systématique et mensuel. Cette étude est relatée par G. Beucher dans son article « Complications maternelles du diabète gestationnel » paru en 2010 [4].

II-5-1-5. Complications obstétricales

Outre les césariennes citées précédemment, le diabète gestationnel pourrait être lié à une augmentation du risque de complications obstétricales (travail dystocique, extraction instrumentale, traumatisme obstétrical, hémorragie du post-partum). Ceci est en grande partie corrélé à l'existence d'une macrosomie sur ce terrain de diabète gestationnel [4].

II-5-1-6. Complications à long terme

Le taux de récurrence du diabète gestationnel lors de grossesses ultérieures est estimé entre 30 et 84% [23].

Le risque de survenue d'un diabète de type 2 dans les suites d'un diabète gestationnel est multiplié par sept.

Dans leur méta-analyse, Bellamy et al. ont évalué le risque relatif de diabète de type 2 à 7,43 (4,69 jusqu'à cinq ans après un diabète gestationnel, 9,34 au-delà) [3].

En France, dans l'étude DIAGEST 2 (Nord-Pas-de-Calais), 39,9% des femmes ayant présenté un diabète gestationnel ont développé dans les sept années qui ont suivi un diabète de type 2 [46].

Un antécédent de diabète gestationnel semble, par ailleurs, augmenter le risque de syndrome métabolique (circonférence abdominale > 80 cm, hyperglycémie, hypertension artérielle, dyslipidémie) de l'ordre de deux à cinq fois ainsi que le risque de pathologies cardiovasculaires ultérieures, ce dernier étant multiplié par 1,7 [7].

Il est ainsi recommandé de dépister un diabète de type 2 dans les suites d'un diabète gestationnel soit par la réalisation de glycémies à jeun régulières soit par une HGPO (plus sensible pour dépister les troubles débutants de la tolérance glucidique).

II-5-2 Complications fœtales et néonatales

II-5-2-1. Malformations

Les malformations concernent les diabètes préexistant à la grossesse. Il s'agit le plus souvent de diabètes de type 1 connus mais non équilibrés au début de la grossesse ou de diabètes de type 2 méconnus et diagnostiqués à cette occasion.

Elles résultent d'une hyperglycémie périconceptionnelle et sont essentiellement cardiaques, squelettiques, rénales ou neurologiques (système nerveux central). Plusieurs études corroborent l'existence d'un sur-risque modéré de malformations en présence d'un diabète gestationnel [2, 21].

II-5-2-2. Macrosomie

La macrosomie est définie comme un poids de naissance supérieur ou égal à 4000 grammes [50].

Le terme LGA (Large for Gestational Age) correspond à un poids supérieur au 90ème percentile selon l'âge gestationnel et le sexe [50].

La macrosomie n'est pas l'apanage du diabète gestationnel. Dix pour cent seulement sont attribuables à ce dernier.

Dans le cadre du diabète gestationnel, la macrosomie résulte de l'hyperinsulinisme fœtal, conséquence de l'hyperglycémie maternelle puis fœtale (le placenta étant perméable au glucose). L'insuline agit alors comme un facteur de croissance sur les tissus insulinosensibles, notamment le tissu adipeux. La macrosomie propre au diabète gestationnel est segmentaire et prédomine sur le tronc. On observe une augmentation de la circonférence scapulaire et du périmètre abdominal sans majoration de la taille du cerveau.

Quinze à trente pour cent des grossesses avec trouble de la tolérance glucidique se compliquent de macrosomie [16].

La macrosomie est un phénomène plurifactoriel dépendant de l'IMC, l'ethnie, la parité, la prise de poids au cours de la grossesse, des antécédents de macrosomie ainsi que du niveau socio-économique [16].

L'étude HAPO a permis de démontrer une association linéaire et continue entre l'augmentation de la glycémie maternelle, l'hyperinsulinisme fœtal (évalué par le taux de peptide C au cordon) et un poids de naissance supérieur au 90ème percentile [45].

II-5-2-3. Hypertrophie cardiaque septale

Il s'agit d'une complication classiquement retrouvée dans le diabète gestationnel [31, 48]. Elle serait la conséquence de l'hyperinsulinisme fœtal entraînant une augmentation de la taille et du nombre de cellules myocardiques avec pour conséquences fonctionnelles : une diminution de la compliance myocardique, une augmentation de la contractilité ventriculaire et à l'extrême, une sténose sous aortique et une insuffisance mitrale secondaires (rarement observées dans le diabète gestationnel).

II-5-2-4. Traumatismes obstétricaux

Ils sont représentés par la dystocie des épaules, les fractures claviculaires (parfois humérales) et les lésions du plexus brachial.

Les traumatismes obstétricaux sont liés pour l'essentiel à la macrosomie segmentaire prédominant sur la partie haute du tronc.

Le risque de traumatismes obstétricaux augmente avec le poids de naissance [51].

II-5-2-5. Décès périnatal

L'existence d'un sur-risque de décès périnatal dans le diabète gestationnel n'est pas clairement établie à l'heure actuelle contrairement aux diabètes préexistant à la grossesse. La mortalité périnatale serait donc liée aux cas de diabètes de type 2 méconnus.

D. Mitanchez rapporte dans son article « Complications fœtales et néonatales du diabète gestationnel » paru en 2010, l'étude de Tarrico et al, laquelle a évalué l'hypoxie et l'acidose fœtales par mesure sur le sang de cordon ombilical [28]. Ils ont ainsi montré chez le fœtus de mère porteuse d'un diabète gestationnel, une hypoxie tissulaire résultant de l'augmentation des besoins en oxygène secondaire à l'hyperanabolisme. Ceci est susceptible d'entraîner une asphyxie fœtale potentiellement létale. Elle est, par ailleurs, responsable d'une production accrue d'érythropoïétine responsable de la polyglobulie et de l'hyperbilirubinémie fréquemment rencontrées dans le diabète gestationnel.

II-5-2-6. Détresse respiratoire néonatale

Les détresses respiratoires néonatales observées en présence d'un diabète gestationnel semblent liées à la prématurité, à une anomalie de maturation du surfactant et/ou à la césarienne (défaut de résorption du liquide amniotique).

Les notions d'accouchement prématuré et de césarienne ont déjà été abordées dans les paragraphes II-5-1-1 et II-5-1-3.

Certaines études semblent montrer un retard de maturation du surfactant chez les femmes présentant un diabète gestationnel [29,35]. La fréquence des détresses respiratoires néonatales dans un contexte de diabète gestationnel serait, par ailleurs, d'autant plus élevée chez les enfants macrosomes [10].

Toutefois, les données actuelles de la littérature ne permettent pas d'établir de lien statistiquement significatif entre diabète gestationnel et détresse respiratoire.

II-5-2-7. Complications métaboliques et biologiques

Les complications métaboliques et biologiques sont représentées par l'hypoglycémie, l'hypocalcémie, l'hyperbilirubinémie et la polyglobulie.

Elles résultent de l'hyperinsulinisme fœtal consécutif à l'hyperglycémie maternelle et fœtale.

L'hétérogénéité des seuils diagnostiques rend difficile l'évaluation de ces critères dans le diabète gestationnel.

II-5-2-8. Complications à long terme

Les enfants, issus de grossesses avec diabète gestationnel, présentent un sur-risque de troubles de la tolérance glucidique, se majorant avec l'âge [41].

Diverses études montrent, par ailleurs, une augmentation de la prévalence des troubles de la corpulence [14,24], du syndrome métabolique et des pathologies cardiovasculaires (augmentation de la pression artérielle systolique notamment) [9].

II-6. Dépistage et diagnostic du diabète gestationnel

II-6-1. Principes de dépistage et de diagnostic

Le diagnostic d'une maladie s'adresse aux patients symptomatiques. L'existence d'une maladie est alors fortement vraisemblable, imposant d'établir, à coup sûr, le diagnostic [15].

Le dépistage concerne, quant à lui, des patients indemnes de tout symptôme. L'objectif est alors de dépister précocement une affection latente. Il n'apparaît acceptable que si la pathologie testée représente une menace pour la santé publique, s'il existe un traitement efficace et s'il ne représente pas une charge trop importante en terme de morbidité et de coût.

Un test de dépistage, s'il est positif, doit être confirmé par un test diagnostique.

Il existe deux types de dépistages :

- le dépistage systématique, qui concerne la population en général sans critère sélectif,
- le dépistage ciblé, qui implique un groupe de personnes présentant un ou plusieurs facteurs de risque de la maladie.

Le diabète gestationnel est éligible à une campagne de dépistage du fait de sa prévalence et de l'existence d'un traitement efficace permettant de réduire les complications materno-infantiles [18].

II-6-2. Historique

La glycosurie de la femme enceinte a été rapportée, pour la première fois, en 1909 par Sir J. Whitridge.

J. O'Sullivan a réalisé, dans les années 50, plusieurs études ayant permis de définir les premiers critères diagnostiques du diabète gestationnel [32]. Il a ainsi déterminé les seuils diagnostiques du diabète gestationnel avec les tests d'HGPO à 100 grammes, en évaluant non pas le risque de complications materno-infantiles mais la survenue à huit ans d'un diabète de type 2.

Depuis lors, plusieurs ajustements de ces valeurs ont été effectués notamment par le NDDG ainsi que par Carpenter et Coustan.

Le National Diabetes Data Group (NDDG) a apporté, en 1979, un facteur correctif de 14%, les tests étant désormais réalisés sur sang plasmatique et non plus sur sang total [30].

Carpenter et Coustan ont, quant à eux, soustrait 0,05 g/l aux valeurs définies par O'Sullivan du fait de l'adoption d'une nouvelle méthode enzymatique de dosage puis appliqué un facteur correctif de 14% (1982) [6].

Le tableau ci-dessous résume les différents seuils glycémiques fixés successivement par O'Sullivan et Mahan, le NDDG puis Carpenter et Coustan.

Tableau : Adaptations successives des seuils glycémiques pour le diagnostic du diabète gestationnel avec HGPO à 100 grammes.

Glycémie (g/l)	O'Sullivan et Mahan	NDDG	Carpenter et Coustan
À jeun	0,90	1,05	0,95
A une heure	1,65	1,90	1,80
À deux heures	1,45	1,65	1,55
À trois heures	1,25	1,45	1,40

II-6-3. Stratégies de dépistage et de diagnostic du diabète gestationnel avant 2010

Avant l'instauration des nouvelles recommandations de dépistage et de diagnostic du diabète gestationnel en 2010, aucun consensus n'était unanimement reconnu par les sociétés savantes.

Diverses controverses existaient quant au type de dépistage (systématique ou ciblé) et à la méthode à employer.

Deux stratégies étaient classiquement utilisées : la stratégie dite en « un temps » et celle dite en « deux temps ».

II-6-3-1. Stratégie en un temps

La stratégie en un temps était recommandée par l'OMS. Elle reposait sur un dépistage systématique, réalisé entre la 24^{ème} et la 28^{ème} semaine d'aménorrhée à l'aide d'un seul test, l'HGPO à 75 grammes.

Dans les trois jours précédant l'examen, les patientes n'étaient soumises à aucun régime alimentaire spécifique, la quantité journalière de glucides devant, toutefois, excéder 150 grammes.

Après un jeûne de huit à quatorze heures, les glycémies plasmatiques étaient dosées à jeun puis deux heures après une charge en glucose de 75 grammes.

Le diagnostic de diabète gestationnel était alors établi si une des valeurs était supérieure ou égale aux seuils diagnostiques adoptés par l'OMS soit 1,26 g/l à jeun et 1,40 g/l à deux heures.

II-6-3-2. Stratégie en deux temps

La stratégie en deux temps était recommandée par l'ALFEDIAM et le CNGOF, et appliquée à la Maternité Régionale de Nancy sous la forme d'un dépistage systématique entre la 24^{ème} et la 28^{ème} semaine d'aménorrhée à partir du screening test de O'Sullivan.

Ce dernier impliquait l'ingestion de 50 grammes de glucose sans régime préalable ni jeûne.

La glycémie plasmatique était alors dosée à une heure et le test était considéré comme positif si cette dernière était supérieure ou égale à 1,40 g/l ou 1,30 g/l (seuil usité à la Maternité Régionale de Nancy).

Si la glycémie à une heure était, d'emblée, supérieure ou égale à 2 g/l, le diagnostic de diabète gestationnel était établi sans examen complémentaire nécessaire.

Si la glycémie était située entre 1,40 g/l (ou 1,30 g/l) et 1,99 g/l, un test diagnostique devait être réalisé sous la forme d'une HGPO à 100 grammes de glucose, selon les mêmes modalités (précédemment exposées au paragraphe I-6-3-1) que l'HGPO à 75 grammes mais avec des glycémies plasmatiques dosées à jeun, une heure, deux heures et trois heures après ingestion.

Ainsi, le diagnostic de diabète gestationnel était porté si au moins deux des valeurs étaient supérieures ou égales aux seuils diagnostiques établis par Carpenter et Coustan soit 0,95 g/l à jeun, 1,80 g/l à une heure, 1,55 g/l à deux heures et 1,40 g/l à trois heures.

La constatation d'une seule valeur pathologique définissait l'intolérance au glucose.

D'autres sociétés savantes telles que l'ADA utilisaient cette même stratégie mais dans le cadre d'un dépistage ciblé sur les facteurs de risque de diabète gestationnel (exposés au paragraphe II-3).

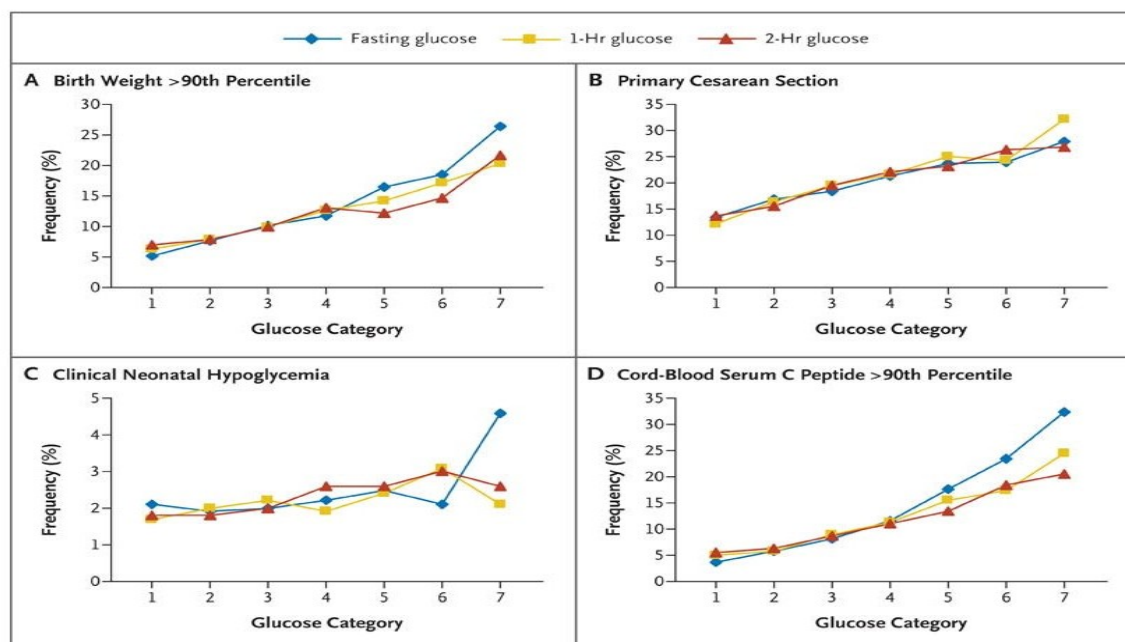
II-6-4. Stratégie actuelle de dépistage et de diagnostic du diabète gestationnel

Depuis 2010, de nouvelles recommandations ont vu le jour et résultent, en partie, des résultats obtenus lors de l'étude HAPO initiée en 2002 [45].

Il s'agit d'une étude multicentrique, internationale, en double aveugle, visant à déterminer les seuils glycémiques associés aux complications materno-fœtales et néonatales du diabète gestationnel notamment la macrosomie, les césariennes, l'hypoglycémie néonatale et l'hyperinsulinisme fœtal (par l'intermédiaire du dosage du peptide C au cordon).

Les graphiques ci-dessous illustrent une partie des résultats obtenus.

Figure : Etude HAPO. Fréquence de macrosomes, césariennes, hypoglycémies néonatales et hyperinsulinisme fœtal (peptide C au cordon > 90ème percentile) en fonction de sept catégories croissantes de glycémies.



L'étude HAPO a, ainsi, mis en évidence une relation linéaire et positive, entre le niveau de glycémie et les complications materno-fœtales et néonatales.

L'IADPSG s'est inspiré des résultats de cette étude afin d'établir les seuils glycémiques à considérer lors de la réalisation et de l'interprétation des HGPO à 75 grammes [20].

Le dépistage du diabète gestationnel fait, désormais, l'objet d'un consensus adopté par les différentes sociétés savantes.

En France, le CNGOF et la SFD (anciennement ALFEDIAM) suivent ces recommandations et préconisent leur application dans le cadre d'un dépistage ciblé, fondé sur les nouveaux facteurs de risque de diabète gestationnel exposés dans le paragraphe II-3 (l'IADPSG n'ayant pas statué sur le type de dépistage ciblé ou systématique à adopter)[25].

En présence d'un facteur de risque de diabète de type 2, il convient dès la première consultation périnatale d'effectuer une glycémie veineuse à jeun.

Les facteurs de risque de diabète de type 2 à considérer lors de la première consultation périnatale sont les suivants :

- âge > 45 ans,
- surpoids (IMC > 25 kg/m² pour l'ADA ou > 28 kg/m² pour l'ANAES), surtout si répartition abdominale de la graisse ou si associé à l'inactivité physique,
- ATCD familiaux de diabète de type 2 (parents ou fratrie),
- origine ethnique non caucasienne et/ou migrant,
- ATCD d'hyperglycémie modérée à jeun ou d'intolérance au glucose,
- ATCD de diabète transitoire à l'occasion d'un stress majeur ou d'une corticothérapie,
- ATCD de diabète gestationnel ou de macrosomie,
- PA > 140/90 mm Hg ou HTA traitée,
- HDL cholestérol < 0.35 g/l et/ou TG élevés (TG ≥ 2,50 g/l pour l'ADA ou ≥ 2,00g/l pour l'ANAES) ou dyslipidémie traitée,
- syndrome des ovaires polykystiques.

Si la glycémie à jeun est supérieure ou égale à 1,26 g/l à deux reprises, le diagnostic de diabète de type 2 est établi.

Si la glycémie à jeun est supérieure ou égale à 0,92 g/l, le diagnostic de diabète gestationnel est porté.

Si la glycémie à jeun est normale, il convient de réaliser, entre la 24^{ème} et la 28^{ème} semaine d'aménorrhée, un test d'HGPO à 75 grammes.

Les valeurs seuils ont été fixées par l'IADPSG [20] à partir de l'analyse des résultats obtenus dans l'étude HAPO et sont résumées dans le tableau suivant.

Tableau : Seuils glycémiques proposés par l'IADPSG pour le diagnostic du diabète gestationnel lors d'une HGPO à 75 grammes.

Seuils glycémiques avant et après charge orale de 75 g de glucose		
Glycémie à jeun	$\geq 0,92$ g/l	$\geq 5,1$ mmol/l
et/ou glycémie à 1 heure	$\geq 1,80$ g/l	$\geq 10,0$ mmol/l
et/ou glycémie à 2 heures	$\geq 1,53$ g/l	$\geq 8,5$ mmol/l

Si une valeur est pathologique, le diagnostic de diabète gestationnel est établi et la prise en charge débute.

La notion d'intolérance au glucose a, quant à elle, disparu.

Si une femme a échappé au dépistage, un rattrapage peut être effectué au troisième trimestre.

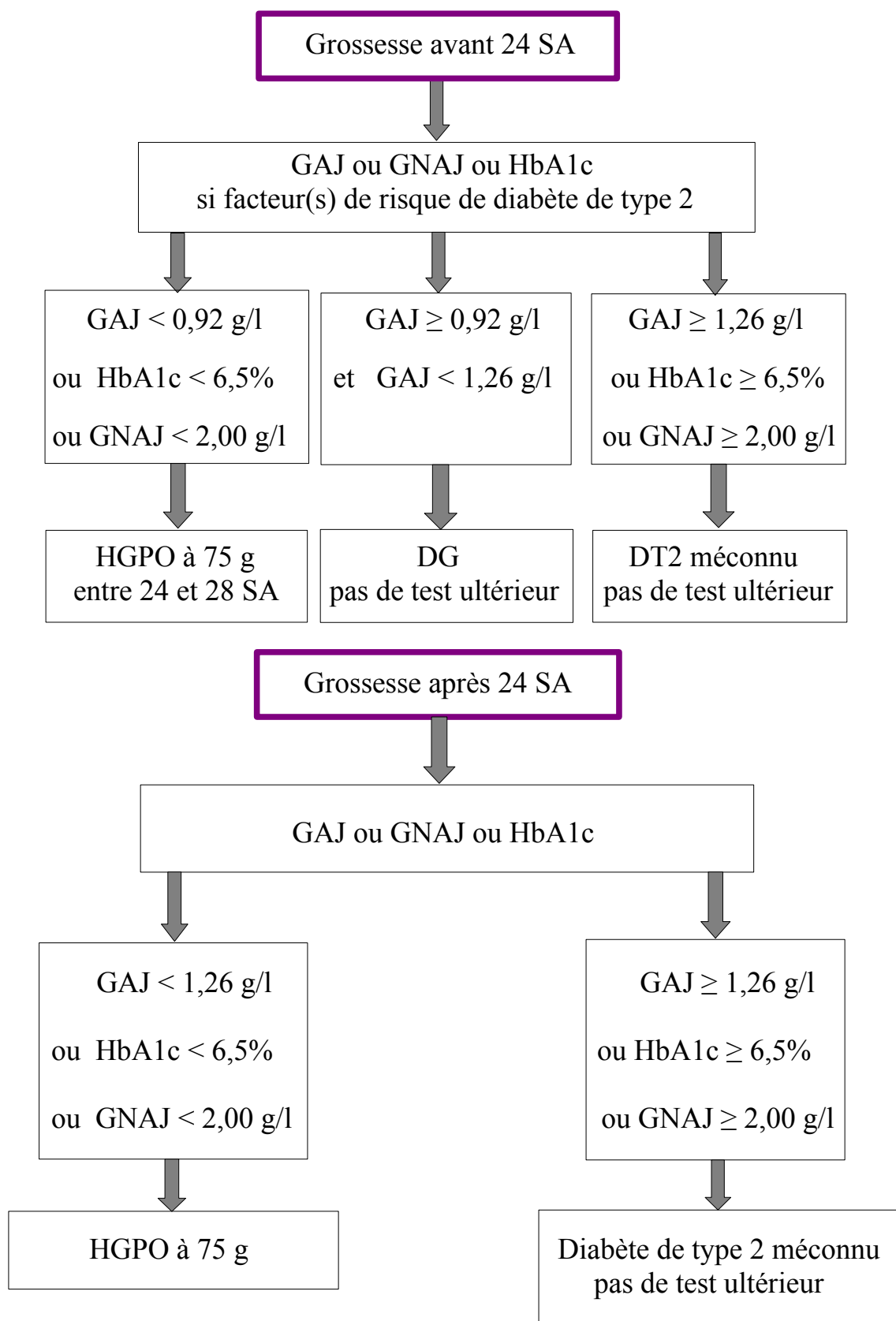
La mise en évidence échographique d'un hydramnios ou de biométries fœtales supérieures au 97ème percentile chez une femme sans facteur de risque impose également un dépistage du diabète gestationnel.

Le choix d'un dépistage ciblé a pour but de diminuer le nombre de faux positifs, d'augmenter la valeur prédictive positive et de diminuer les coûts de réalisation. Il évite, par ailleurs, aux femmes deux ingestions de glucose et aux patientes sans facteur de risque un dépistage fastidieux.

Les facteurs de risque ont été simplifiés pour être plus intelligibles et permettre une plus grande diffusion auprès des professionnels de santé.

L'organigramme suivant résume les nouvelles recommandations dans le cadre du dépistage et du diagnostic du diabète gestationnel, validées par le CNGOF.

Figure : Nouvelles recommandations dans le dépistage et le diagnostic du diabète gestationnel [21]



II-7. Courbes d'hyperglycémie provoquée par voie orale plates

L'examen d'hyperglycémie provoquée par voie orale consiste à analyser la réponse glycémique d'un individu sur prélèvements veineux à intervalles réguliers après une charge orale en glucose.

Chez l'individu normal, l'absorption intestinale est rapide ce qui se traduit par une ascension de la glycémie veineuse au cours de la première heure. Le pic glycémique est atteint une heure après l'ingestion. L'insulinosécrétion réactionnelle à la charge en glucose entraîne, après une heure, une diminution de la glycémie avec un retour à la valeur initiale à trois heures.

Parfois, le pic glycémique est anormalement faible. En absence de consensus établi, la différence entre la valeur maximale et la valeur minimale de la glycémie (delta glycémique) sur ces courbes a été arbitrairement fixée. Une HGPO est dite « plate » si le delta glycémique est inférieur à 0,45 g/l et ceci est d'autant plus significatif qu'il est inférieur à 0,30 g/l.

L'interprétation des courbes d'HGPO plates est ambiguë. L'absence d'ascension glycémique au-delà des seuils de positivité conduit souvent à considérer ces tests comme normaux.

Or, s'il n'y a pas de pic glycémique, cela fait suspecter une anomalie quant à l'absorption du glucose remettant en cause l'interprétabilité de ces courbes.

G. Slama et G. Tchobroutsky se sont intéressés à ce phénomène en 1980. Ils estiment à environ 15% le nombre d'HGPO plates parmi l'ensemble des tests réalisés y compris hors grossesse [42].

Selon eux, diverses causes peuvent être évoquées :

- non absorption du glucose par la patiente,
- nausées, vomissements [1],
- pic glycémique précoce, non testé par la première glycémie à une heure,
- substances médicamenteuses ou toxiques interférant avec la glycolyse (aspirine, héparine, acide ascorbique, cystéine, alcool, bêta-bloquants...),
- temps prolongé de traitement du prélèvement.

La glycémie veineuse mesurée après une charge en glucose est influencée par l'absorption digestive, la captation hépatique, l'utilisation périphérique ainsi que l'excrétion urinaire de celui-ci.

Ainsi, le test peut également être perturbé par des situations pathologiques modifiant ces paramètres : drogues, endocrinopathies (hypothyroïdie, insuffisance hypophysaire, insuffisance surrénalienne), affections digestives avec diminution de la motilité et de l'absorption intestinale, ainsi que certaines pathologies rénales avec fuite rénale de glucose.

La notion d'HGPO plate est peu référencée dans la littérature médicale. Depuis 2006, la sensibilisation grandissante au problème du diabète gestationnel mène à s'interroger à ces cas de figure.

Lors du dernier congrès « Diabetes and Pregnancy » à Salzbourg en 2011, B. Pascual de la Pisa et son équipe ont exposé les résultats d'une récente étude de prévalence portant sur les courbes plates obtenues lors de tests d'HGPO à 100 grammes au cours de la grossesse. Cette dernière a été évaluée à 4,4% dans leur échantillon [33].

III- MATÉRIELS ET MÉTHODES

III-1. Objectifs de l'étude

L'existence de courbes d'HGPO plates est un phénomène régulièrement rencontré dans la pratique de ce test. Or, leur interprétation n'est pas unanime.

L'objectif principal de cette étude est de déterminer si ces courbes peuvent être considérées comme normales ou si elles doivent faire l'objet d'une attention particulière voire d'une réitération. Pour ce faire, une cohorte de patientes présentant des courbes d'HGPO plates a été constituée et les caractéristiques cliniques de ces femmes et leurs enfants répertoriées. L'étude a alors permis de rechercher dans cet échantillon la présence ou non de paramètres pertinents fréquemment associés au diabète gestationnel.

A partir des éléments recueillis, l'analyse consiste, dans un premier temps, en une description de cette population.

Le deuxième temps de l'analyse a pour objectif de comparer les éléments ainsi obtenus avec les données de la littérature à l'échelon national puis avec une cohorte de femmes dépourvues de diabète gestationnel et suivies à la Maternité Régionale de Nancy.

Dans un dernier temps, l'étude s'attache à comparer les caractéristiques des patientes avec un delta glycémique strictement inférieur à 0,30 g/l et celles présentant un delta glycémique compris entre 0,30 g/l et 0,45 g/l afin d'établir un éventuel profil-type des patientes susceptibles de présenter une courbe d'HGPO plate.

III-2. Population de l'étude

L'étude réalisée consiste en une analyse rétrospective des dossiers obstétricaux de patientes suivies ou adressées secondairement à la Maternité Régionale de Nancy entre le premier janvier 2005 et le 31 décembre 2010, et présentant une courbe d'HGPO plate.

Les patientes sont initialement recrutées directement par les Diabétologues de la Maternité Régionale de Nancy sur la période sus-citée (patientes suivies en consultation). Afin d'accroître l'effectif de cette étude, le recrutement s'est ensuite appuyé sur la liste exhaustive des épreuves d'HGPO (réalisées à la Maternité Régionale de Nancy), transmise par le laboratoire d'analyses médicales sur cette même période.

III-2-1. Critères d'inclusion

Le critère principal d'inclusion est la présence dans le dossier obstétrical d'une courbe d'HGPO à 100 grammes plate.

La limite supérieure du delta glycémique est fixée à 0,45 g/l.

Les femmes incluses sont suivies initialement ou adressées secondairement à la Maternité Régionale de Nancy pour avis spécialisé ou prise en charge en établissement de niveau III.

III-2-2. Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion de cette étude comportent :

- la présence d'une courbe d'HGPO à 100 grammes dont le delta glycémique est supérieur à 0,45 g/l,
- la réalisation d'un test d'HGPO à 75 grammes,
- l'existence d'un diabète préconceptionnel déjà connu.

III-3. Recueil des données

Afin de standardiser le recueil des données, une fiche est élaborée (ANNEXE I). Ce document est ensuite rempli à partir des dossiers obstétricaux des femmes incluses, obtenus auprès du service des archives de la Maternité Régionale de Nancy.

Cette fiche standardisée comporte deux parties. La première partie est dévolue au recueil des informations concernant la patiente, son suivi et le déroulement de sa grossesse. La seconde s'attache à répertorier les éléments concernant l'enfant ou les enfants s'il s'agit d'une grossesse multiple.

Ainsi, dans la première partie, sont colligées les informations suivantes :

- antécédents personnels et familiaux,
- biométries avant la présente grossesse,
- prise de poids au moment du test et à terme,
- enquête et régime alimentaires éventuels,
- tests de dépistage, de diagnostic et résultats obtenus,
- contrôles glycémiques,
- bilans biologiques complémentaires notamment bilan thyroïdien.

La seconde partie concerne les éléments pertinents pré et post-partum relatifs à l'enfant :

- données échographiques du troisième trimestre notamment biométries fœtales et quantité de liquide amniotique,
- terme effectif,
- biométries à la naissance,
- modalités d'accouchement,
- complications obstétricales éventuelles,
- complications néonatales potentielles.

III-4. Analyse statistique

Les données ainsi recueillies sont ensuite traitées sous la forme d'un tableau synthétique de type Excel afin d'en faciliter l'analyse. L'ensemble des résultats est alors transmis aux épidémiologistes du service d'épidémiologie et d'évaluation clinique du Centre Hospitalier Universitaire de Nancy. L'analyse statistique est menée grâce au logiciel SAS 9.2 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

La première partie de cette analyse est descriptive, avec détermination chiffrée des caractéristiques cliniques des patientes et de leurs enfants (ANNEXE II et ANNEXE III).

La seconde partie consiste en une étude comparative. Les données ainsi obtenues sont confrontées aux valeurs issues de l'enquête périnatale 2010, reflet de la situation nationale. Elles sont ensuite comparées à celles d'une cohorte de femmes dépourvues de diabète gestationnel. Ce dernier groupe est constitué à partir des données du Département d'Information Médicale (DIM) de la Maternité Régionale de Nancy.

Enfin, la dernière partie consiste en une analyse interne comparant deux sous-groupes au sein de l'échantillon : les patientes avec un delta glycémique strictement inférieur à 0,30 g/l et celles dont la valeur est comprise entre 0,30 et 0,45 g/l (ANNEXE II et ANNEXE IV). Cette étude vise à établir un éventuel profil-type des patientes susceptibles de présenter une courbe d'HGPO plate.

IV. RÉSULTATS

Sur la période du premier janvier 2005 au 31 décembre 2010, 89 patientes obtiennent une courbe plate lors de la réalisation de l'épreuve d'HGPO.

Sur les 89 patientes initiales, cinq sont exclues de l'étude, le test d'HGPO étant réalisé avec une charge orale en glucose de 75 grammes.

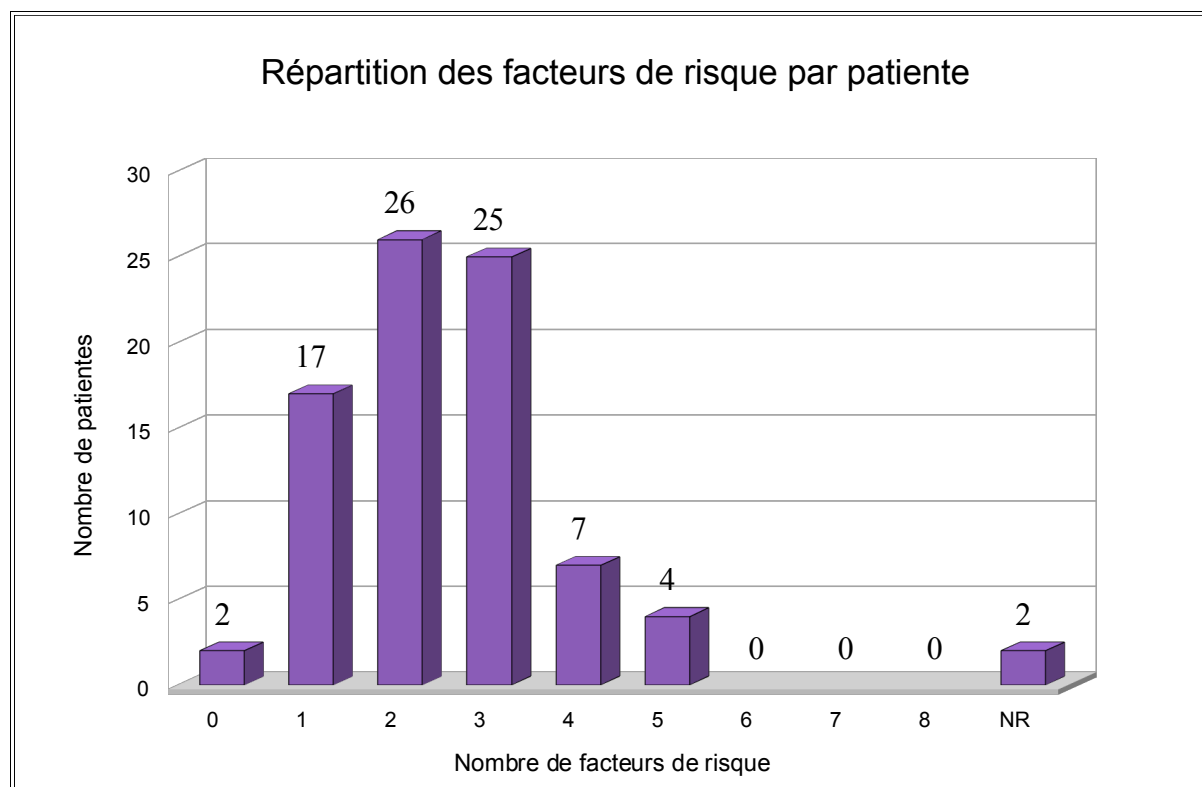
Une patiente sur les 84 restantes présente effectivement une courbe d'HGPO plate. Toutefois, en raison d'une hypoglycémie tardive au temps 180 minutes, le delta glycémique s'avère supérieur à la limite fixée. Cette patiente n'est donc pas incluse dans l'échantillon.

La cohorte ainsi constituée comporte, au final, 83 patientes répondant aux critères d'inclusion précédemment exposés (paragraphe III-2-1).

IV-1. Etude descriptive

IV-1-1. Facteurs de risque de diabète gestationnel

L'histogramme ci-dessous illustre la répartition des patientes selon le nombre de facteurs de risque qu'elles cumulent.



Les facteurs de risque considérés dans cette étude correspondent aux critères en vigueur avant 2010 et sont exposés au paragraphe II-3.

Soixante-dix-neuf patientes présentent au moins un facteur de risque de diabète gestationnel (97,5%), cette donnée étant absente de deux dossiers obstétricaux.

La majorité des femmes ont un, deux ou trois facteurs de risque soit respectivement 21%, 32,1% et 30,9%.

IV-1-1-1. Âge

La répartition des femmes, selon la catégorie d'âge à laquelle elles appartiennent, est résumée dans le tableau suivant.

Tableau : Répartition des patientes selon les catégories d'âge

Catégories d'âge (en années)	Effectifs (nombre de patientes)	Pourcentages (%)
< 25	21	25,3
$25 \leq \text{âge} < 30$	38	45,8
$30 \leq \text{âge} < 35$	19	22,9
≥ 35	5	6,0

L'âge moyen des femmes de cet échantillon est de 27,3 ans, avec un écart-type de 5,1 ans. La patiente la plus jeune est âgée de 16 ans et les trois plus âgées de 38 ans.

La valeur limite d'âge figurant dans la liste des facteurs de risque de diabète gestationnel anciennement considérée est fixée à 30 ans. Aussi, la répartition des femmes est étudiée en fonction de cette valeur.

Cinquante-neuf patientes ont moins de 30 ans (71,1%) dont 21 femmes de moins de 25 ans (25,3%) et 38 entre 25 et 30 ans (45,8%). Vingt-quatre patientes ont au moins 30 ans (28,9%) dont 19 sont entre 30 et 35 ans (22,9%) et 5 supérieures ou égales à 35 ans (6%).

IV-1-1-2. Indice de masse corporelle

La répartition des femmes, selon la catégorie d'IMC à laquelle elles appartiennent, est résumée dans le tableau ci-dessous.

Tableau : Répartition des patientes selon la catégorie d'IMC

Catégories d'IMC (en kg/m ²)	Effectifs (nombre de patientes)	Pourcentages (%)
< 25	51	62,2
$25 \leq \text{IMC} < 30$	14	17,1
$30 \leq \text{IMC} < 35$	11	13,4
≥ 35	6	7,3

Cette donnée est absente de l'un des dossiers exploités. L'IMC moyen est de 25 kg/m² avec un écart-type de 5,2 kg/m².

La valeur limite d'IMC figurant dans la liste des facteurs de risque de diabète gestationnel anciennement considérée est fixée à 25 kg/m². Aussi, la répartition des femmes est étudiée en fonction de cette valeur.

Cinquante et une patientes ont un IMC strictement inférieur à 25 kg/m² soit 62,2%. Trente et une femmes ont un IMC supérieur ou égal à 25 kg/m² (37,8%) dont 14 sont entre 25 et 30 kg/m² (17,1%), 11 entre 30 et 35 kg/m² (13,4%) et 4 supérieures à 35 kg/m² (7,3%).

IV-1-1-3. Origine ethnique

Deux groupes ethniques sont répertoriés dans l'échantillon de cette étude.

Soixante-dix-sept patientes sont caucasiennes soit 92,8%. Six patientes sont hispaniques soit 7,2% ; elles appartiennent donc à un groupe ethnique à risque de diabète gestationnel.

IV-1-1-4. Antécédents familiaux de diabète

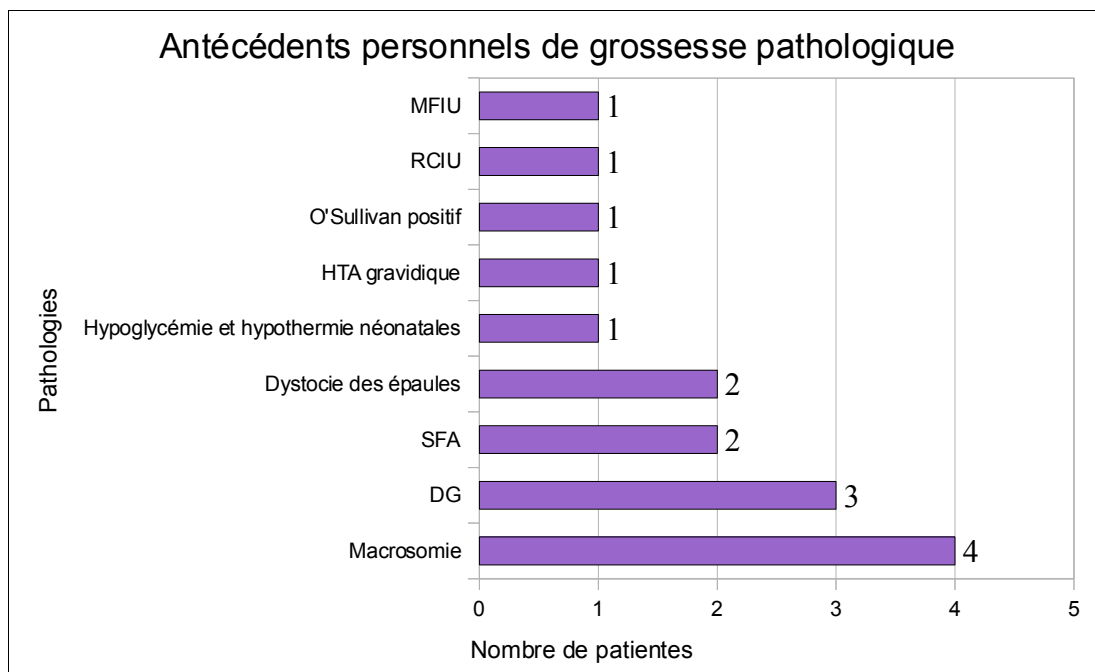
Trente-cinq femmes présentent des antécédents familiaux de diabète soit 42,2%. Quarante-huit patientes sont dépourvues d'antécédent de ce type soit 57,8%.

IV-1-1-5. Antécédents personnels

Les antécédents personnels considérés dans cette étude sont relatifs aux précédentes grossesses. Il s'agit d'antécédents de diabète gestationnel, de macrosomie ou d'une ou plusieurs grossesses antérieures pathologiques.

Trois patientes ont déjà présenté un diabète gestationnel soit 3,6%. Cinq femmes ont des antécédents de macrosomie lors de grossesses antérieures soit 6%. Enfin, 16 patientes font état d'au moins une grossesse antérieure pathologique quelque soit l'anomalie rencontrée.

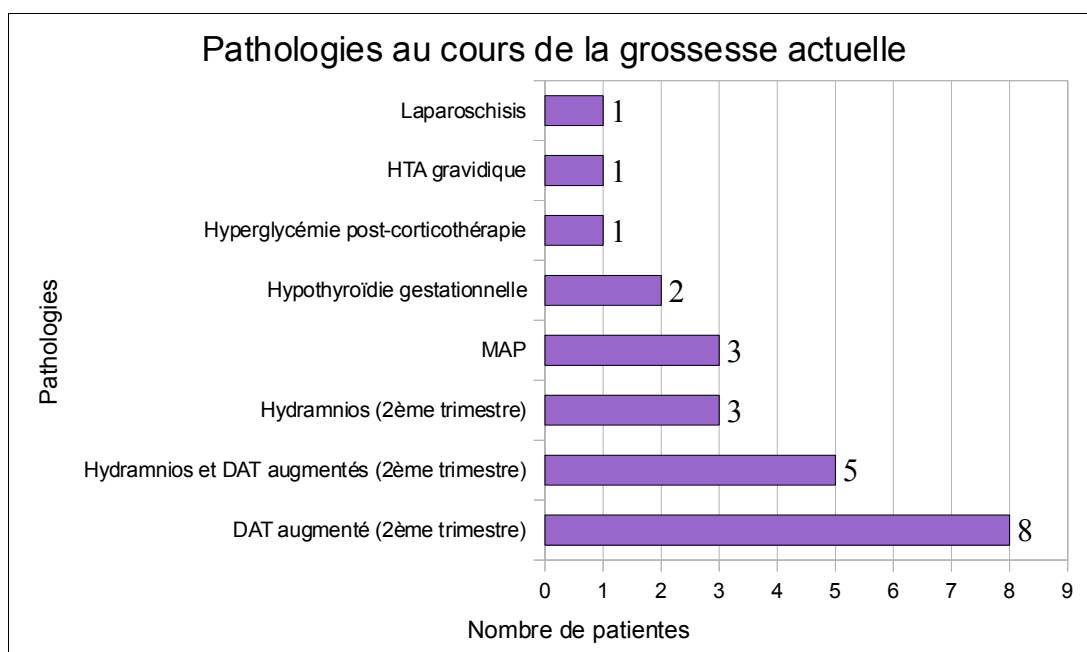
Dans cette dernière catégorie, les pathologies objectivées et leur répartition sont figurées sur l'histogramme suivant.



Les antécédents pathologiques rapportés lors des grossesses antérieures sont dominés par la macrosomie (25%), le diabète gestationnel (18,75%), la souffrance fœtale aiguë (12,5%) ainsi que la dystocie des épaules (12,5%).

IV-1-1-6. Grossesse actuelle pathologique

Cet item concerne 24 patientes soit 28,9%. Les pathologies observées au cours de la grossesse actuelle ainsi que leur répartition sont figurées sur l'histogramme ci-dessous.



Seize patientes présentent, au cours de leur grossesse, des anomalies à l'échographie du deuxième trimestre de type hydramnios et/ou augmentation du DAT.

Une hyperglycémie après administration d'une corticothérapie dans le cadre d'une Menace d'Accouchement Prématuro (MAP) est recensée témoignant d'un diabète gestationnel.

IV-1-1-7. Prise de poids au cours de la grossesse

Cette donnée s'avère indéterminable dans l'un des dossiers. La prise de poids excessive est préalablement définie selon les critères obstétricaux et est fixée à une valeur supérieure à 12 kilogrammes sur l'ensemble de la grossesse.

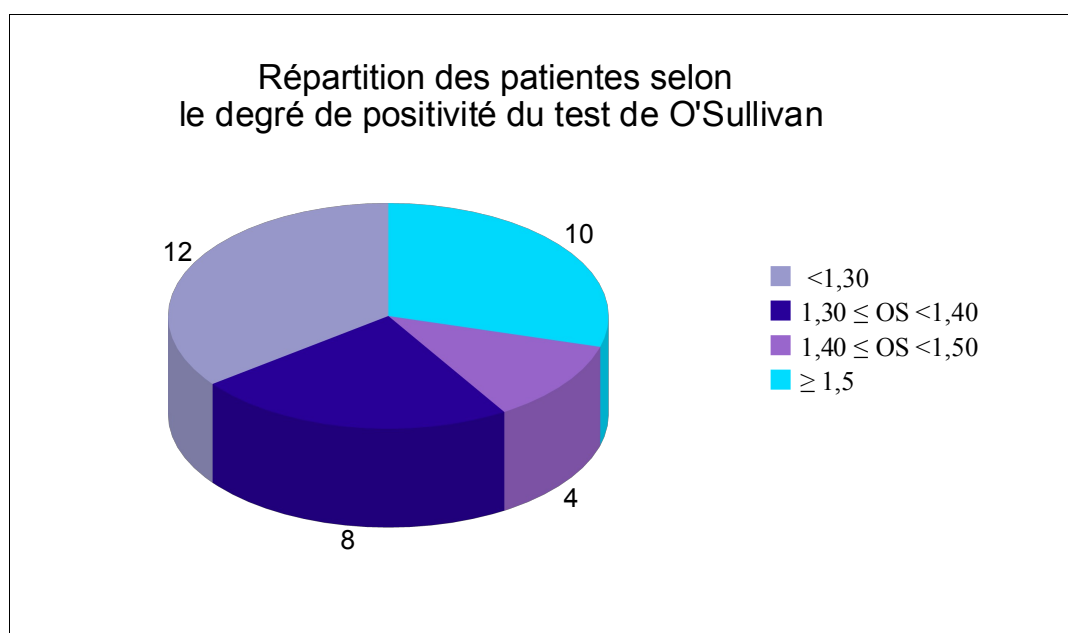
Cinquante-trois patientes présentent une prise de poids excessive au cours de leur grossesse soit 64,6%. La prise de poids moyenne au moment du test est de 12,5 kilogrammes, avec un écart-type de 7,2 kilogrammes. La prise de poids moyenne à terme est évaluée à 16,3 kilogrammes, avec un écart-type de 7,6 kilogrammes.

IV-1-2. Tests de dépistage et de diagnostic du diabète gestationnel

IV-1-2-1. Screening test de O'Sullivan

Trente-quatre patientes bénéficient de ce test de dépistage. Le seuil de positivité est, ici, fixé à une glycémie plasmatique supérieure ou égale à 1,30 g/l à une heure.

La répartition des patientes, selon le degré de positivité du test de O'Sullivan, est illustrée par l'histogramme ci-dessous.

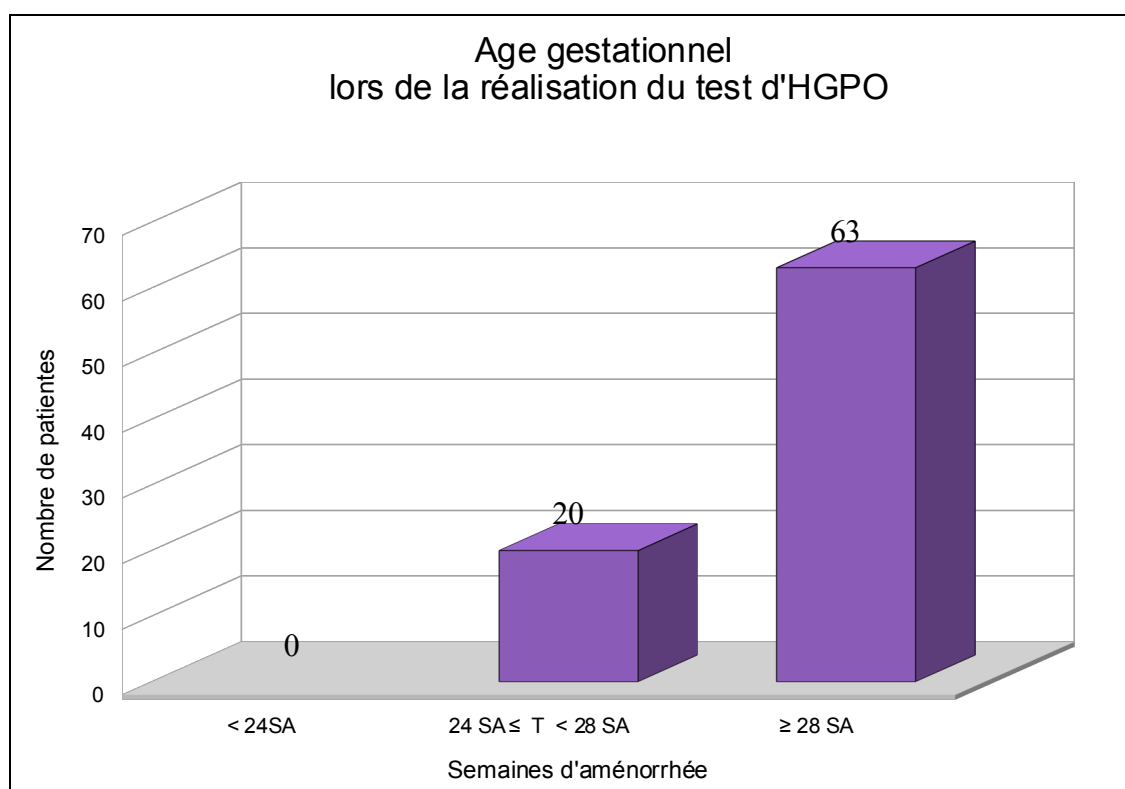


Ainsi, vingt-deux tests s'avèrent positifs (64,7%) et donnent donc lieu à une HGPO de diagnostic. Douze tests sont négatifs soit 35,3%. Toutefois, en présence de facteurs de risque de diabète gestationnel ou de complications de la grossesse (DAT augmenté, hypothyroïdie, MAP), le test d'HGPO est, tout de même, pratiqué.

IV-1-2-2. Hyperglycémie provoquée par voie orale

Toutes les femmes bénéficient d'une épreuve d'HGPO, la réalisation de ce test étant le critère principal d'inclusion. Quarante-neuf d'entre elles en bénéficient d'emblée sans screening test de O'Sullivan préalable soit 59%.

L'histogramme ci-dessous illustre la répartition des HGPO en fonction du terme auquel elles sont réalisées.



L'HGPO est effectuée, en moyenne, à 30,2 semaines d'aménorrhée, avec un écart-type de 3,4 semaines d'aménorrhée.

La majorité des patientes (75,9%) ont réalisé cet examen après 28 semaines d'aménorrhée.

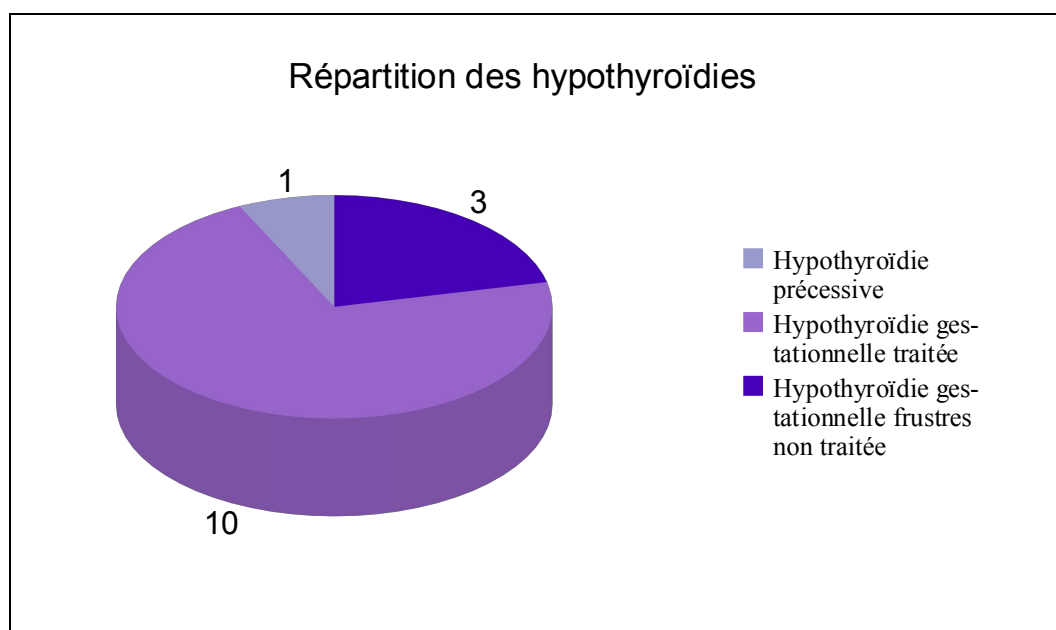
Un tiers des patientes obtiennent, à ce test, un delta glycémique strictement inférieur à 0,30 g/l et deux tiers ont un delta glycémique compris entre 0,30 et 0,45 g/l.

IV-1-3. Bilan thyroïdien

Les résultats du bilan thyroïdien sont présents dans 70 dossiers et manquent dans 13.

Sur les 70 bilans retrouvés, 14 sont anormaux à type d'hypothyroïdie (20%) et 56 sont normaux (80%).

Les 14 hypothyroïdies observées se répartissent comme suit :



La majorité des hypothyroïdies (71,4%) apparaît pendant la grossesse et nécessite un traitement substitutif par hormones thyroïdiennes. Les bilans sont systématiquement normalisés avant réalisation du test d'HGPO. Les perturbations thyroïdiennes n'influencent donc pas les résultats de ce dernier.

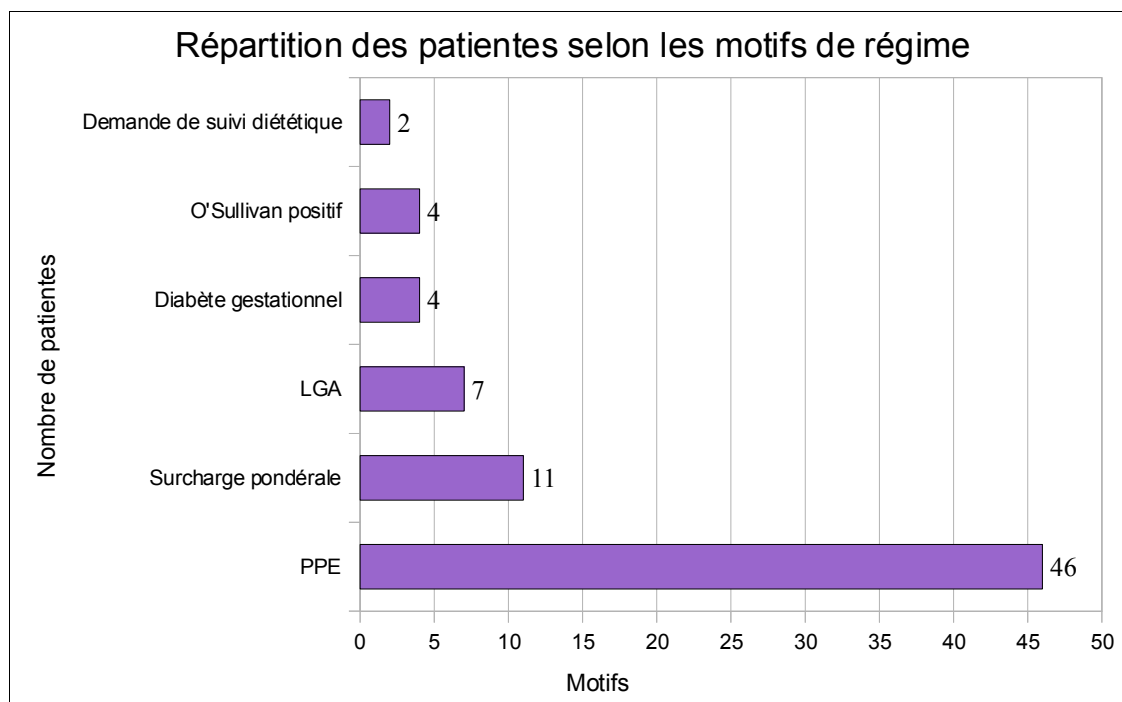
IV-1-4. Hypertension artérielle gravidique

Quinze patientes développent une HTA au cours de leur grossesse soit 18,1%. Dix d'entre elles présentent une HTA gravidique sans protéinurie (12,1%) et cinq, une prééclampsie (6,0%).

IV-1-5. Enquête et régime alimentaires

Une enquête alimentaire est pratiquée chez 65 patientes soit 78,3%. En moyenne, ces femmes déclarent 1887 kilocalories, avec un écart-type de 439 kilocalories. La quantité moyenne journalière de glucides est de 226 grammes, avec un écart-type de 68 grammes, dont 78 grammes de sucres rapides, avec un écart-type de 44 grammes.

Un régime alimentaire est préconisé chez 74 patientes soit 89,2%. Les motifs d'instauration d'adaptations alimentaires ainsi que leur répartition sont figurés sur l'histogramme ci-dessous.



Les motifs principaux d'instauration d'un régime alimentaire adapté sont représentés par la prise de poids excessive (62,2%) et la surcharge pondérale (14,9%).

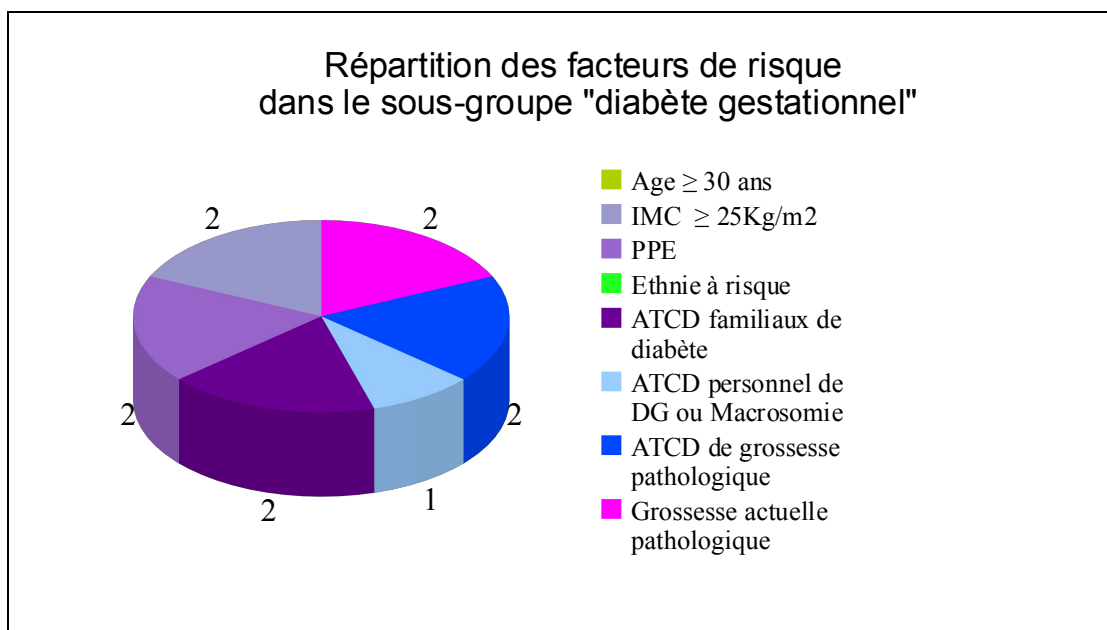
IV-1-6. Cycles glycémiques et diabète gestationnel

Consécutivement aux tests de O'Sullivan et d'HGPO, 28 femmes réalisent un cycle ou hémicycle glycémique et 21 bénéficient de glycémies ponctuelles.

Quatre patientes présentent des résultats anormaux témoignant d'une hyperglycémie. Ainsi, ces quatre patientes développent un diabète gestationnel dont deux sont traitées par un régime anti-diabétique seul et deux placées sous régime et insulinothérapie. Le taux de diabète gestationnel dans cette cohorte de 83 patientes est de 4,8%.

Les données concernant les facteurs de risque de diabète gestationnel et le devenir de l'enfant manquent dans le dossier d'une de ces quatre femmes.

Le diagramme circulaire suivant figure la répartition des facteurs de risque dans le sous-groupe « diabète gestationnel ».



Les patientes du sous-groupe « diabète gestationnel » ont en moyenne trois facteurs de risque de diabète gestationnel, avec un écart-type de deux.

Une patiente présente un test de O'Sullivan positif. Toutes bénéficient d'un régime alimentaire adapté.

Le DAT sur l'échographie du troisième trimestre est augmenté chez deux fœtus, le PA chez un d'entre eux.

Les trois patientes renseignées ont accouché par voie basse.

Le terme moyen est de 40 semaines d'aménorrhée, avec un écart type de 1 semaine d'aménorrhée. Le poids moyen des enfants issus de ces grossesses est de 3,4 kilogrammes, avec un écart-type de 0,5 kilogramme. Aucun macrosome ne figure dans ce sous-groupe.

IV-1-7. Biométries fœtales

Le recueil des données a permis d'obtenir 82 échographies sur les 83 patientes étudiées. L'échographie considérée est celle du troisième trimestre. Les données répertoriées portent sur les biométries abdominales notamment le Diamètre Abdominal Transverse (DAT) et le Périmètre Abdominal (PA). L'interprétation des valeurs obtenues s'appuie sur les références échographiques validées par le Collège Français d'Échographie Fœtale (CFEF) [43,44].

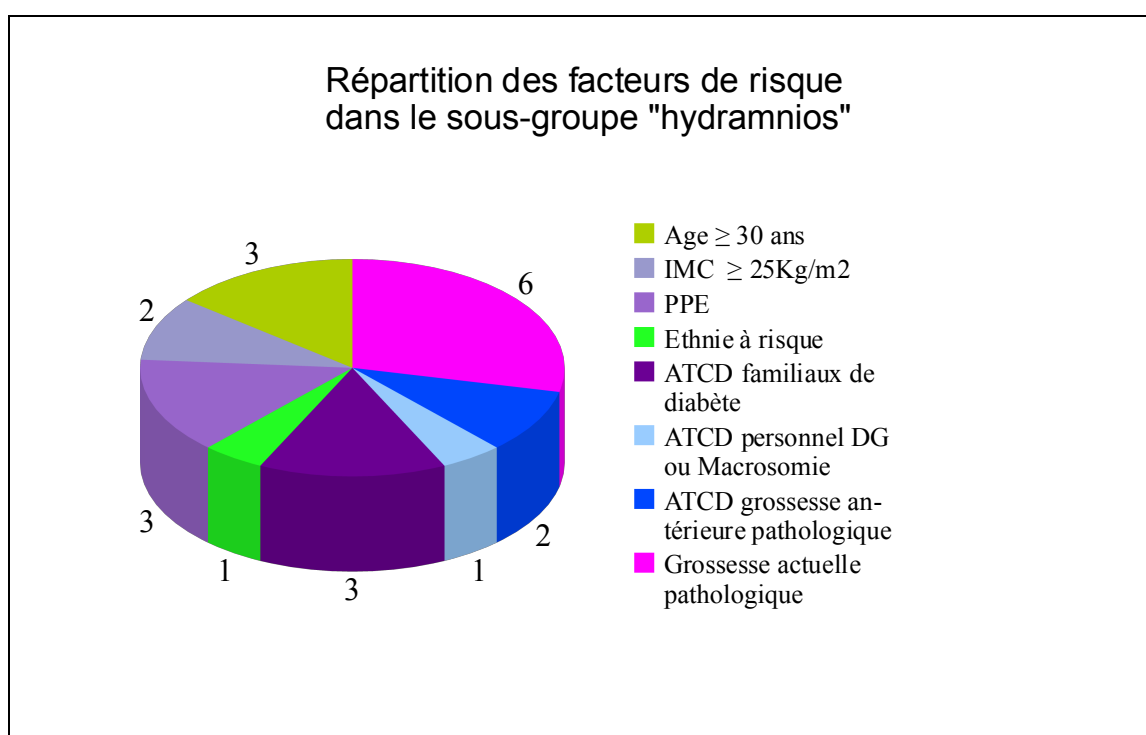
Les éléments recueillis concernent 84 fœtus en raison d'une grossesse gémellaire. La valeur du DAT manque dans un dossier et celle du PA dans quatre.

Le DAT est supérieur au 90ème percentile pour 38 fœtus soit 46,3%. Le PA est supérieur au 90ème percentile pour 21 fœtus soit 26,6%. L'association d'un DAT et d'un PA supérieurs au 90ème percentile est présente chez 21 enfants à naître soit 26,6%. Ainsi, 46,3% des fœtus appartiennent à la catégorie des LGA et ceci est d'autant plus marqué chez 26,6% d'entre eux (DAT et PA augmentés). Le PA est la donnée la plus pertinente et peut déterminer une prise en charge obstétricale spécifique, notamment un déclenchement de la grossesse avant le terme effectif.

IV-1-8. Hydramnios

Un excès de liquide amniotique est observé sur six échographies du troisième trimestre. L'hydramnios concerne ainsi 7,3% des enfants à naître.

Le diagramme, ci-dessous, illustre la répartition des facteurs de risque dans le sous-groupe « hydramnios ».



Les patientes ont en moyenne 3,5 facteurs de risque de diabète gestationnel, avec un écart-type de 1,4. Toutes les patientes ont une grossesse actuelle pathologique marquée par la survenue d'un hydramnios.

Deux patientes ont un test de O'Sullivan positif. Toutes ont bénéficié d'un régime alimentaire adapté.

Le DAT sur l'échographie du troisième trimestre est augmenté chez cinq fœtus, le PA chez trois d'entre eux.

Trois des femmes ont accouché par voie basse et trois par césarienne.

Le terme moyen est de 38,8 semaines d'aménorrhée, avec un écart type de 0,4 semaine d'aménorrhée. Le poids moyen des enfants issus de ces grossesses est de 3,7 kilogrammes, avec un écart-type de 0,45 kilogramme. Deux macrosomes figurent dans ce sous-groupe.

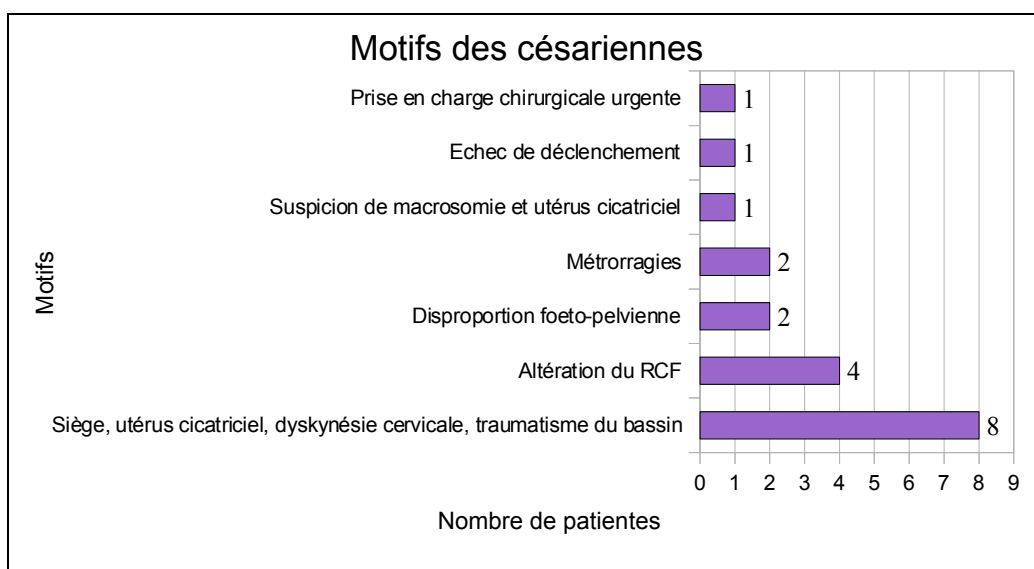
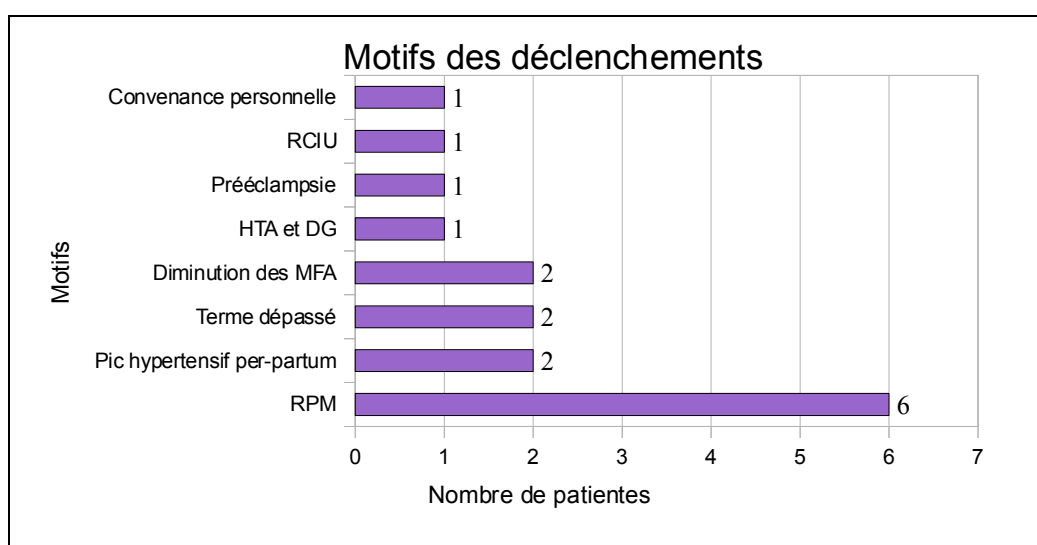
IV-1-9. Devenir de l'enfant

Ces informations manquent dans quatre dossiers. Les quatre femmes, adressées à la Maternité Régionale de Nancy pour avis spécialisé, ont accouché dans leurs maternités de proximité.

IV-1-9-1. Modalités d'accouchement

Le terme moyen d'accouchement est de 39,2 semaines d'aménorrhée avec un écart-type de 1,7 semaines d'aménorrhée. Quarante-quatre patientes ont accouché par voie basse spontanée (55,7%), seize ont bénéficié d'un déclenchement (20,3%) et 19 d'une césarienne (24,1%).

Les deux histogrammes ci-dessous figurent respectivement les motifs de déclenchement et de césarienne.



Le motif de déclenchements le plus fréquent est représenté par la rupture prématurée des membranes (42,9%).

Concernant les motifs de césariennes, les causes obstétricales (siège, utérus cicatriciel, dyskinésie cervicale, traumatisme récent du bassin) prédominent (42,1%). Une des césariennes est motivée par la suspicion d'une macrosomie chez une femme porteuse d'un utérus cicatriciel.

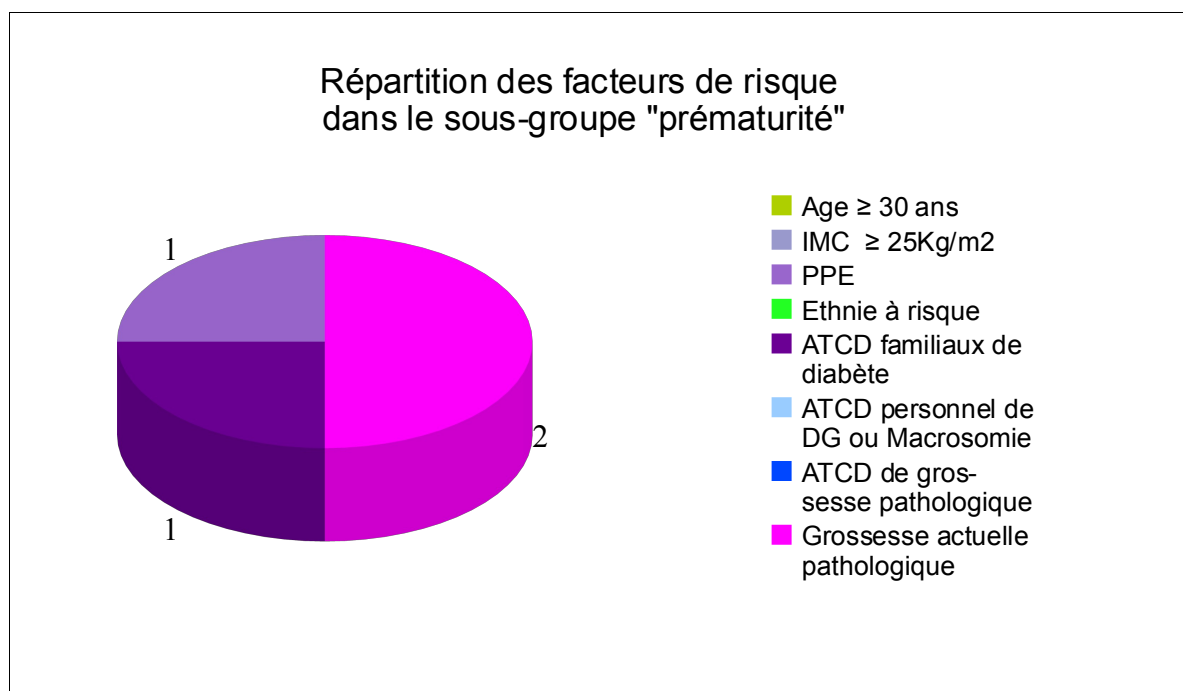
IV-1-9-2. Mortalité périnatale

Aucun des enfants étudiés n'est décédé. Aussi, la mortalité périnatale, dans cet échantillon, est nulle.

IV-1-9-3. Prématurité

Un accouchement prématuré avant 37 semaines d'aménorrhée concerne deux patientes soit 2,6%. Le premier est survenu à 28 semaines d'aménorrhée sans cause identifiée. Le second intervient à 35 semaines d'aménorrhée et concerne la grossesse gémellaire.

Le diagramme circulaire ci-dessous figure la répartition des facteurs de risque dans le sous-groupe « prématurité ».



Les patientes ont en moyenne deux facteurs de risque de diabète gestationnel, avec un écart-type de 1,4. Les deux patientes présentent une grossesse actuelle pathologique (MAP et grossesse gémellaire).

Une des femmes présente un test de O'Sullivan positif et bénéficie d'un régime alimentaire adapté.

Le DAT sur l'échographie du troisième trimestre est augmenté chez un des fœtus, le PA chez aucun d'entre eux.

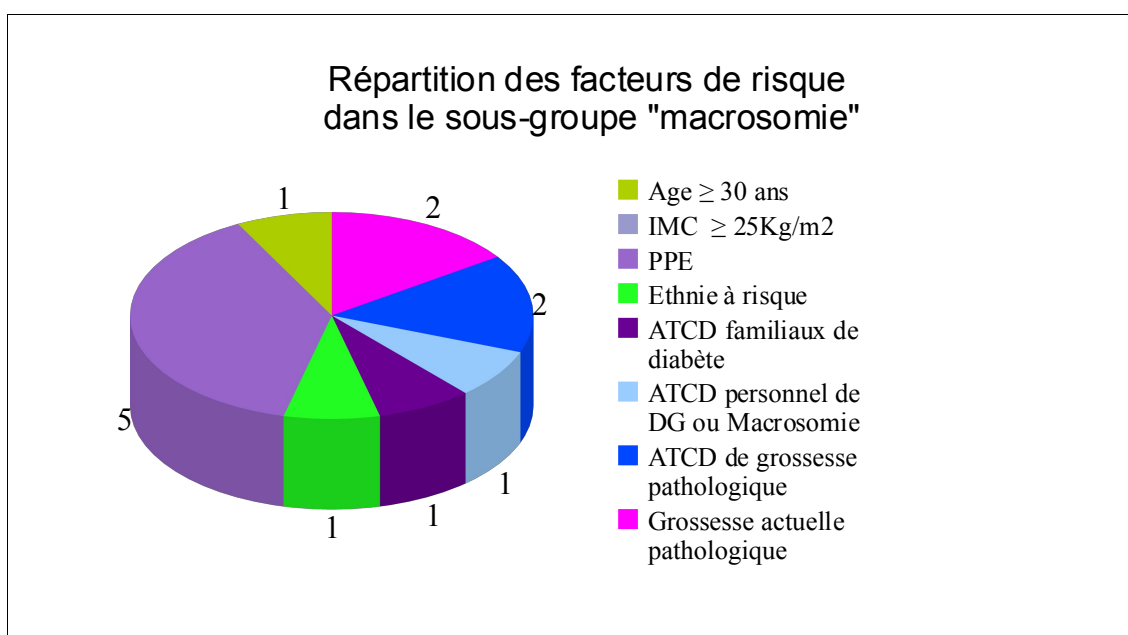
Une patiente a accouché par voie basse et une par césarienne.

Le terme moyen est de 32,7 semaines d'aménorrhée, avec un écart-type de 4 semaines d'aménorrhée. Le poids moyen est de 2,1 kilogrammes, avec un écart-type de 0,7 kilogramme. Aucun macrosome ne figure dans ce sous-groupe.

IV-1-9-4. Macrosomie

Comme exposé précédemment, la macrosomie concerne les nouveau-nés présentant un poids de naissance supérieur ou égal à 4 kilogrammes. Cinq enfants sont nés macrosomes soit 6,3%. Un nouveau-né présente un poids de naissance de 3960 grammes à 39 semaines d'aménorrhée. Par extrapolation à 40 semaines d'aménorrhée, celui-ci est inclus dans le sous-groupe « macrosome ». Au total, la macrosomie concerne six enfants soit 7,6%.

Le diagramme circulaire ci-dessous figure la répartition des facteurs de risque dans le sous-groupe « macrosomie ».



Les patientes ont en moyenne deux facteurs de risque de diabète gestationnel, avec un écart-type de 1,8. Cinq des six patientes présentent une prise de poids excessive.

Une des femmes a un test de O'Sullivan positif. Toutes les patientes bénéficient d'un régime alimentaire adapté.

Le DAT sur l'échographie du troisième trimestre est augmenté chez tous les fœtus, le PA chez quatre d'entre eux (cette dernière donnée est absente de l'un des six dossiers).

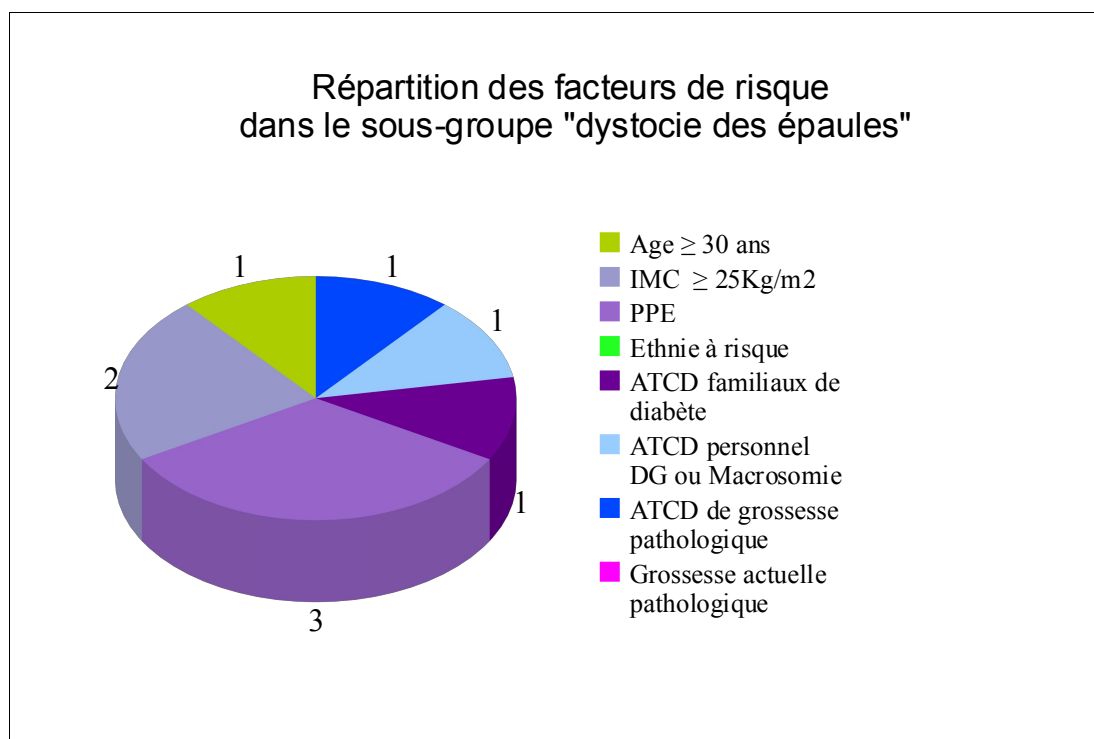
Toutes les patientes ont accouché par voie basse.

Le terme moyen est de 39,7 semaines d'aménorrhée, avec un écart-type de 0,7 semaine d'aménorrhée. Le poids moyen est de 4,2 kilogrammes, avec un écart-type de 0,2 kilogramme.

IV-1-9-5. Dystocie des épaules

Une dystocie des épaules complique trois accouchements soit 3,8%. Une fracture de clavicule est observée soit 1,3%. Aucun nouveau-né ne présente de lésion du plexus brachial.

Le diagramme circulaire ci-dessous figure la répartition des facteurs de risque dans le sous-groupe «dystocie des épaules ».



Les patientes ont en moyenne trois facteurs de risque de diabète gestationnel, avec un écart-type de 1. Toutes ont une prise de poids excessive au cours de leur grossesse.

Une femme présente un test de O'Sullivan positif. Toutes les patientes bénéficient d'un régime alimentaire adapté.

Le DAT sur l'échographie du troisième trimestre est augmenté chez un des fœtus, le PA chez aucun d'entre eux.

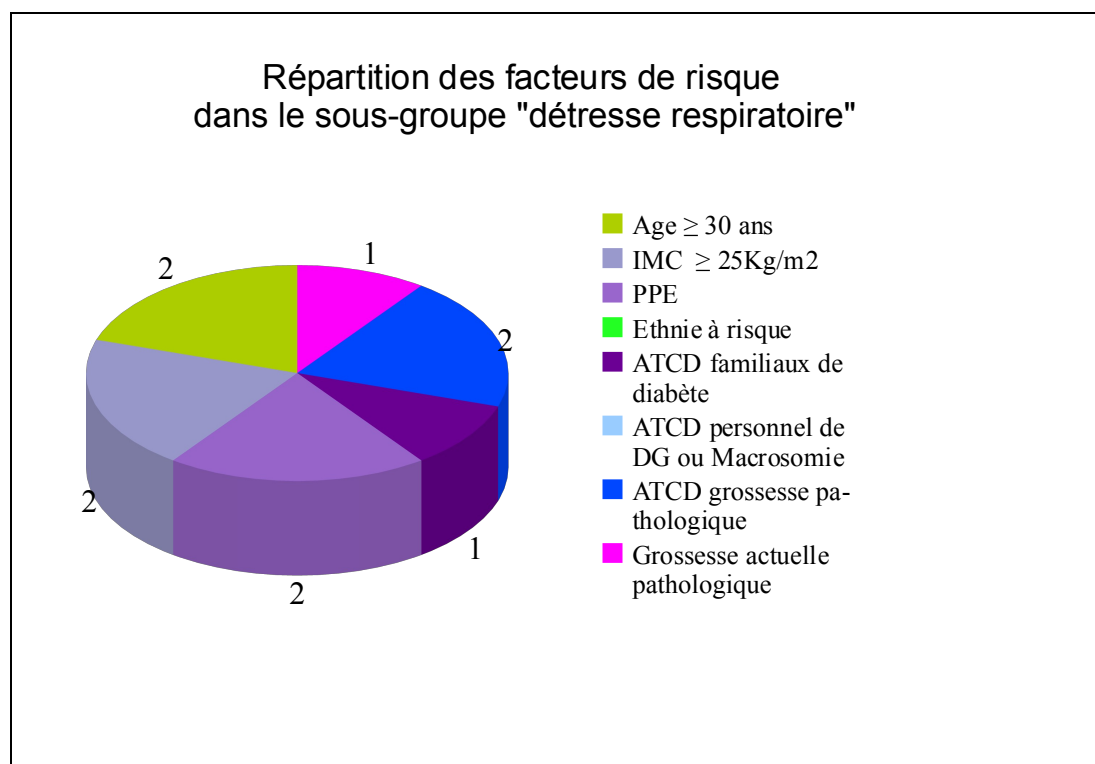
Deux patientes ont accouché par voie basse et une par césarienne.

Le terme moyen est de 40,2 semaines d'aménorrhée, avec un écart-type de 0,8 semaine d'aménorrhée. Le poids moyen est de 3,4 kilogrammes, avec un écart-type de 0,3 kilogramme. Aucun macrosome ne figure dans ce sous-groupe.

IV-1-9-6. Détresse respiratoire néonatale

Cette donnée manque dans cinq dossiers obstétricaux. Cinq enfants présentent une détresse respiratoire néonatale (6,4%) dont deux avec un score d'Apgar inférieur à sept à cinq minutes (2,6%).

Le diagramme circulaire ci-dessous figure la répartition des facteurs de risque dans le sous-groupe «détresse respiratoire ».



Les patientes ont en moyenne deux facteurs de risque de diabète gestationnel, avec un écart-type de 1.

Quatre des cinq femmes ont un test de O'Sullivan positif. Toutes les patientes bénéficient d'un régime alimentaire adapté.

Le DAT sur l'échographie du troisième trimestre est augmenté chez trois des fœtus, le PA chez deux d'entre eux.

Trois patientes ont accouché par voie basse et deux par césarienne.

Le terme moyen est de 39,6 semaines d'aménorrhée, avec un écart-type de 1,3 semaines d'aménorrhée. Le poids moyen est de 3,4 kilogrammes, avec un écart-type de 0,3 kilogramme. Aucun macrosome ne figure dans ce sous-groupe.

IV-1-9-7. Hypoglycémie néonatale

Seule une glycémie néonatale figure dans les dossiers obstétricaux. Cette glycémie est inférieure à 0,40 g/l. L'hypoglycémie néonatale s'élève donc, dans cette étude, à 1,3%.

IV-1-9-8. Hypertrophie cardiaque septale

Cette complication cardiaque n'a concerné aucun enfant de la cohorte constituée.

IV-2. Etude comparative

La seconde partie de l'analyse est comparative. Les différents résultats obtenus dans la cohorte de patientes présentant une courbe d'HGPO plate sont confrontés aux mêmes paramètres dans deux autres groupes.

Le premier représente l'échelon national. Les données sont issues de l'enquête périnatale 2010 [5]. Cette dernière se déroule dans toutes les maternités publiques et privées du territoire français sur une période d'une semaine par le biais de deux questionnaires : un dévolu à l'établissement et l'autre à la femme parturiente. Les éléments ainsi recueillis sont le reflet de la situation périnatale en France en 2010. Les hydramnios, les dystocies des épaules, les lésions du plexus brachial, les hypoglycémies néonatales et les hypertrophies cardiaques septales ne figurent pas dans les questionnaires et ne seront donc pas soumis à comparaison.

Le second groupe correspond à une cohorte de femmes exemptes de diabète gestationnel. Cet échantillon a été constitué à l'aide des données du Département d'Information Médicale (DIM) de la Maternité Régionale de Nancy à partir du codage PMSI de chaque service obstétrical. Toutes les femmes dépourvues de diabète gestationnel ont été incluses sur la période allant de 2008 à 2010. Les hypoglycémies néonatales et les hypertrophies cardiaques septales ne figurent pas dans la grille de cotation et ne pourront donc pas être comparées.

Le tableau suivant répertorie les données ainsi obtenues dans les trois groupes constitués.

Tableau : Prévalence des situations pathologiques associées au diabète gestationnel dans trois groupes : HGPO plates, échelon national et cohorte de patientes de la Maternité Régionale de Nancy, dépourvues de diabète gestationnel.

	Échantillon HGPO plates (2005-2010)	Échelon national (enquête périnatale 2010)	Échantillon patientes sans DG (Maternité Régionale 2008-2010)
Diabète gestationnel	4,8%	7,2%	0%
HTA gravidique	12,1%	2,8%	4,8%
Prééclampsie	6,0%	2,1%	1,5%
Hydramnios	7,3%	NR	0,4%
AVB	76,0%	79%	79,4%
Césarienne	24,0%	21%	20,6%
Prématurité	2,6%	7,4%	10,1%
Macrosomie	7,6%	7%	5,5%
Dystocie des épaules	3,8%	NR	1,1%
Lésion du plexus brachial	0%	NR	0,06%
Détresse respiratoire	6,4%	1,7%	9,9%
Hypoglycémie	1,3%	NR	NR
Hypertrophie cardiaque septale	0%	NR	NR
Mortalité périnatale	0%	0,6%	0,9%

Les effectifs de l'échantillon présentant des courbes d'HGPO plates sont majoritairement inférieurs à cinq dans les différentes catégories figurant dans le tableau ci-dessus. Aussi, le test du Chi 2 pratiqué à chaque niveau s'avère inexploitable et n'est pas reporté. Les différences commentées ci-dessous sont donc purement descriptives.

Les prévalences du diabète gestationnel, de la prématurité et de la mortalité périnatale sont supérieures dans le groupe représentatif de l'échelon national. En revanche, les césariennes, l'HTA gravidique, la prééclampsie, la macrosomie et les détresses respiratoires sont plus fréquentes dans l'échantillon avec courbes d'HGPO plates.

Ce dernier groupe est ensuite comparé à l'échantillon de patientes dépourvues de diabète gestationnel.

Outre la présence de cas de diabète gestationnel dans la cohorte avec courbes d'HGPO plates, les fréquences de survenue de l'HTA gravidique, de l'hydramnios, des césariennes, de la macrosomie et de la dystocie des épaules sont supérieures à celles observées dans le groupe de patientes exemptes de diabète gestationnel. Seules la prématurité, les détresses respiratoires et la mortalité périnatale sont plus fréquentes dans ce dernier échantillon.

Ainsi, bien que les femmes avec courbes plates n'aient pas présenté de réponse métabolique à une charge en glucose, les manifestations pathologiques fréquemment associées au diabète gestationnel sont globalement plus fréquentes dans ce groupe par rapport à une population tout venant (échelon national) et à une cohorte de patientes dépourvues de diabète gestationnel.

IV-3. Etude analytique

Cette dernière partie de l'étude consiste en une analyse interne de la cohorte et vise à comparer deux sous-groupes : les femmes présentant un delta glycémique strictement inférieur à 0,30 g/l au test d'HGPO et celles dont la valeur est comprise entre 0,30 et 0,45 g/l. L'objectif ultime est d'établir un éventuel profil-type de patientes susceptibles d'obtenir une courbe d'HGPO plate et de développer, par ailleurs, une grossesse pathologique avec des critères évocateurs de diabète gestationnel.

Les différentes caractéristiques des patientes et de leurs enfants sont ainsi comparées. L'analyse statistique repose sur l'utilisation du test du Chi 2.

Le sous-groupe avec un delta glycémique strictement inférieur à 0,30 g/l comporte 31 patientes soit 37,3% de l'effectif total, l'autre sous-groupe comprenant ainsi 52 patientes soit 62,7%.

Les premiers éléments analysés portent sur les facteurs de risque de diabète gestationnel. Le tableau suivant résume les résultats issus de la comparaison des deux sous-groupes avec le degré de significativité (p) obtenu au test du Chi 2.

Tableau : Analyse comparative de deux sous-groupes selon la valeur du delta glycémique concernant les facteurs de risque de diabète gestationnel

	Sous-groupe $\Delta < 0,30$ g/l	Sous-groupe $0,30 \leq \Delta < 0,45$ g/l	Test du Chi 2 Degré de significativité p
Âge ≥ 30 ans	35,5%	25,0%	0,31
IMC ≥ 25 kg/m ²	30,0%	15,4%	0,12
Ethnie à risque de DG	3,2%	9,6%	0,28
Prise de poids excessive	60,0%	67,3%	0,51
ATCD personnel de DG	3,2%	3,8%	0,88
ATCD personnel de macrosomie	9,7%	3,8%	0,28
ATCD de grossesse pathologique	22,6%	17,3%	0,56
ATCD familiaux de diabète	38,7%	44,2%	0,62
Grossesse actuelle pathologique	22,6%	32,7%	0,33

Les effectifs des deux sous-groupes pour chaque facteur de risque sont supérieurs à cinq en dehors de l'ethnie et des antécédents personnels de diabète gestationnel et de macrosomie. L'interprétabilité du test du Chi 2 est donc pertinente en dehors de ces deux dernières catégories.

Comme en témoigne le tableau ci-dessus, il n'existe pas de différence statistiquement significative entre les deux sous-groupes concernant les facteurs de risque de diabète gestationnel. En revanche, un même profil-type semble s'individualiser dans les deux sous-groupes. La survenue d'une courbe d'HGPO plate semble ainsi plus fréquente chez les patientes de moins de 30 ans avec un IMC inférieur à 25 kg/m² et présentant une prise de poids excessive au cours de leur grossesse.

Il convient désormais de déterminer si le profil-type associé à la survenue d'une courbe d'HGPO plate correspond également à celui des manifestations pathologiques recensées dans cette étude. Le tableau suivant confronte les trois caractéristiques de ce profil aux manifestations pathologiques.

Tableau : Répartition des patientes présentant des manifestations pathologiques évocatrices de diabète gestationnel selon les trois caractéristiques du profil-type de patientes avec courbes d'HGPO plates.

	Âge < 30 ans	IMC < 25 kg/m ²	Prise de poids excessive
Diabète gestationnel n=4 (1 NR)	4/4 (100%)	2/4 (50%)	2/4 (50%)
Hydramnios n=6	3/6 (50%)	2/6 (33%)	3/6 (50%)
Macrosomie n=6	5/6 (83%)	6/6 (100%)	5/6 (83%)
Détresse respiratoire n=5	3/5 (60%)	3/5 (60%)	2/5 (40%)
Césarienne n=19	4/19 (21%)	8/19 (42%)	12/19 (63%)
Dystocie des épaules n=3	2/3 (66%)	1/3 (33%)	3/3 (100%)
Prématurité n=2	2/2 (100%)	2/2 (100%)	1/2 (50%)

La prédominance du profil-type (âge < 30 ans, IMC < 25 kg/m², prise de poids excessive) semble se confirmer dans les sous-groupes pathologiques en dehors des césariennes. Ceci est d'autant plus probant dans le diabète gestationnel, la macrosomie et la prématurité.

Ainsi, dans cette étude, les patientes susceptibles de présenter une courbe d'HGPO plate associée à des manifestations pathologiques évocatrices de diabète gestationnel sont des femmes jeunes avec un poids normal c'est à dire à faible risque théorique de complications métaboliques.

L'analyse interne s'est enfin portée sur les manifestations pathologiques évocatrices de diabète gestationnel. Le tableau ci-dessous figure la répartition des patientes avec manifestations pathologiques selon leur appartenance aux deux sous-groupes établis selon le delta glycémique.

Tableau : Répartition des patientes en fonction des complications materno-foetales et néonatales selon l'importance du delta glycémique.

	Sous-groupe $\Delta < 0,30$ g/l	Sous-groupe $0,30 \leq \Delta < 0,45$ g/l	Test du Chi 2 Degré de significativité p
LGA	21,4%	29,4%	0,44
HTA gravidique	16,1%	19,2%	0,72
Diabète gestationnel	20,0%	3,8%	0,88
Hydramnios	3,3%	9,6%	0,29
Macrosomie	3,6%	9,8%	0,32
Détresse respiratoire	7,4%	5,9%	0,79
Césarienne	14,3%	29,5%	0,29
Dystocie des épaules	7,1%	2,0%	0,25
Prématurité	0%	4,0%	0,57

Le test du Chi 2 a été pratiqué pour chaque catégorie avec détermination du degré de significativité. Toutefois, en dehors des LGA, de l'HTA gravidique et des césariennes, les effectifs sont inférieurs à cinq ce qui compromet l'interprétabilité du test. Il semble, toutefois, qu'il n'y ait pas de différence significative entre les deux sous-groupes quant aux manifestations pathologiques évocatrices de diabète gestationnel. Les troubles du métabolisme glucidique paraissent relativement plus fréquents dans le sous-groupe avec delta glycémique inférieur à 0,30 g/l (20% versus 3,8%).

Cette dernière étude analytique n'a donc pas permis d'établir de différences significatives entre le groupe présentant un delta glycémique strictement inférieur à 0,30 g/l et celui dont le delta glycémique est compris entre 0,30 g/l et 0,45 g/l.

En revanche, un profil-type semble s'individualiser. Les patientes présentant une courbe d'HGPO plate ainsi que des manifestations pathologiques évocatrices de diabète gestationnel sont plus fréquemment jeunes (âge inférieur à 30 ans), minces (IMC inférieur à 25 kg/m²) et ont, au cours de leur grossesse, une prise de poids excessive.

V. DISCUSSION

Le diabète gestationnel est un problème de santé publique suscitant un intérêt croissant auprès des sociétés savantes et des professionnels de santé. Cette sensibilisation grandissante mène à une réflexion toujours plus précise sur la pertinence des méthodes diagnostiques et des conditions de prise en charge de cette pathologie.

Depuis 1980, seules deux publications [33,42] portent sur le thème des courbes d'HGPO plates dont une seule au cours de la grossesse. Le travail, réalisé ici, constitue, à notre connaissance, la première étude d'interprétabilité de ce phénomène au cours de la grossesse.

V-1. Population de l'étude

La survenue d'une courbe plate lors d'une épreuve d'HGPO est un phénomène régulier mais relativement peu fréquent. Le groupe d'étude dirigé par B. Pascual de la Pisa a estimé sa prévalence au cours de la grossesse à 4,4% [33]. Afin d'obtenir un échantillon suffisant, l'étude inclut de façon exhaustive toutes les patientes de la Maternité Régionale de Nancy avec une courbe d'HGPO plate sur la période allant de 2005 à 2010. Les critères d'exclusion sont volontairement peu nombreux et ceux d'inclusion élargis. En l'absence de définition précise dans la littérature concernant la valeur maximale du delta glycémique des courbes d'HGPO plates, celui-ci, initialement fixé à une valeur strictement inférieure à 0,30 g/l, a été porté secondairement à 0,45 g/l. Le groupe ainsi constitué comporte 83 patientes. Toutefois, malgré ces précautions, la prévalence des complications materno-fœtales et néonatales s'avère régulièrement inférieure à cinq cas, limitant ainsi l'application des tests statistiques notamment celui du Chi 2. Aussi, pour plus de significativité, cette étude devrait faire l'objet d'une poursuite afin d'obtenir un échantillon suffisamment grand pour réaliser une analyse statistique totalement pertinente.

Concernant le recrutement des patientes, celui-ci a été effectué à la Maternité Régionale de Nancy. Or, il s'agit d'une maternité de niveau III. Bien qu'établissement public, ce type de maternités concentre des patientes avec des complications gravidiques nécessitant un plateau technique performant. Aussi, peut-on envisager, ici, un biais sélectif dans la constitution du groupe avec courbes d'HGPO plates et celui des patientes exemptes de diabète gestationnel avec des prévalences surestimées par rapport à la population générale.

À contrario, le recrutement au sein de ce type de maternités, peut aussi poser un problème opposé. Les diabétologues de la Maternité Régionale de Nancy sont sensibilisés aux problèmes suscités par les courbes plates obtenues lors d'épreuves d'HGPO. Dans la cohorte de 83 patientes, 89,2% des patientes ont été placées sous régime alimentaire adapté. Alors que 46,3% des fœtus présentaient un DAT supérieur au 90ème percentile et que 26,6% avaient un DAT et un PA supérieurs au 90ème percentile sur l'échographie du troisième trimestre, seuls six enfants ont un poids de naissance excédant 4000 grammes. Aussi peut-on envisager, qu'en absence d'intervention thérapeutique, la prévalence des complications materno-fœtales et néonatales serait plus élevée.

V-2. Résultats

En l'absence de réponse métabolique à une charge en glucose, les courbes d'HGPO plates sont régulièrement considérées comme normales par les professionnels de santé chargés de leur interprétation. L'objectif de cette étude est de rechercher, chez les femmes présentant une courbe d'HGPO plate, des éléments pathologiques susceptibles d'évoquer des troubles du métabolisme glucidique. Si ces patientes sont métaboliquement saines du fait de la non-positivité du test de charge en glucose, elles ne devraient pas présenter de pathologies gravidiques suggérant la présence d'un diabète gestationnel. Or, l'étude rétrospective des dossiers de ces patientes a révélé la survenue de ce type de complications chez certaines d'entre elles. On dénombre, en effet, quatre diabètes gestationnels, six hydramnios, dix-neuf césariennes, six macrosomes, trois dystocies des épaules, cinq détresses respiratoires et deux accouchements prématurés. Si les troubles du métabolisme glucidique n'en sont pas les causes exclusives, ils n'en restent pas moins des causes potentielles.

Bien que les tests statistiques n'aient pu être menés de façon totalement pertinente faute d'effectifs suffisants, la prévalence des complications materno-fœtales et néonatales du groupe avec courbes d'HGPO plates semble globalement supérieure à celui représentatif de la situation nationale (données issues de l'enquête périnatale 2010).

De la même manière, les patientes avec courbes d'HGPO plates, si elles sont considérées comme métaboliquement saines, devraient présenter d'importantes similitudes avec le groupe de femmes dépourvues de diabète gestationnel. Or, la prévalence des complications materno-fœtales et néonatales apparaît supérieure dans le groupe HGPO plates, en dehors de la prématurité, des détresses respiratoires et de la mortalité périnatale. Ainsi, bien que souvent considérées comme normales, les courbes d'HGPO plates semblent imposer une vigilance particulière car elles n'excluent pas la possibilité de survenue de complications évocatrices de troubles du métabolisme glucidique.

La dernière partie de l'étude consiste en la comparaison de deux sous-groupes au sein de l'échantillon de femmes avec courbes d'HGPO plates selon l'importance du delta glycémique. Malgré une interprétation prudente des tests statistiques en présence d'effectifs faibles, il ne semble pas exister de différences significatives entre le groupe dont le delta glycémique est strictement inférieur à 0,30 g/l et celui compris entre 0,30 et 0,45 g/l.

Cette dernière partie de l'étude a toutefois permis d'individualiser un profil-type de patientes susceptibles de présenter une courbe d'HGPO plate. Il s'agit de femmes jeunes (âge inférieur à 30 ans) avec un poids normal (IMC inférieur à 25 kg/m²) et une prise de poids excessive au cours de leur grossesse. L'obtention de ce type de courbe pourrait s'expliquer par certaines caractéristiques physiopathologiques propres à ce morphotype : une faible insulino-résistance, une forte insulino-réactivité ainsi qu'une vidange gastrique facilitée par une pression intra-abdominale moindre. Ces différents éléments pourraient conduire à un pic glycémique précoce et peu élevé, non perçu par la mesure à une heure post-ingestion, déterminant ainsi la survenue d'une courbe plate.

Bien qu'à faible risque de diabète gestationnel d'après les nouvelles recommandations (la prise de poids excessive étant exclue), ce profil de patientes semble être, dans cette étude, celui qui prédomine dans la survenue des complications materno-fœtales et néonatales évocatrices de diabète gestationnel.

Ce phénomène est déjà observé de longue date par les diabétologues de la Maternité Régionale de Nancy. Chez ce type de patientes, en présence d'une courbe d'HGPO plate entre la 24^{ème} et la 28^{ème} semaine d'aménorrhée, une vérification des glycémies pré et post-prandiales est réalisée à 33 semaines d'aménorrhée. À l'interrogatoire, ces femmes rapportent, par ailleurs, fréquemment des hypoglycémies fonctionnelles en début de grossesse et parfois même en dehors, témoins d'un hyperinsulinisme. Sous certains aspects anamnésiques, elles paraissent donc présenter plus de similitudes cliniques avec les femmes présentant un diabète gestationnel avéré qu'avec celles qui en sont exemptes.

Ces patientes semblent aisément compenser l'augmentation progressive de l'insulinorésistance jusqu'à un stade avancé de leur grossesse. Si leur sécrétion basale d'insuline est d'emblée élevée, elles paraissent, en revanche, ne disposer que d'une moindre réserve fonctionnelle. Aussi, à un stade tardif de leur grossesse, sont-elles susceptibles de présenter une décompensation métabolique rapide avec apparition d'un diabète gestationnel tardif. Il conviendrait alors peut-être, chez ces patientes, de programmer un diagnostic tardif de diabète gestationnel notamment par une épreuve d'HGPO à 32 semaines d'aménorrhée. Une étude similaire avec dosage des insulïnémies pourrait, par ailleurs, permettre une éventuelle confirmation des hypothèses physiopathologiques précédemment émises.

Ainsi, il semble qu'une attention particulière doive être portée à ces femmes susceptibles de développer un diabète gestationnel tardif et à l'interprétation des courbes plates d'HGPO qu'elles présentent volontiers du fait de leurs caractéristiques physiopathologiques.

Les nouvelles recommandations concernant le diabète gestationnel en vigueur depuis 2010 préconisent la réalisation d'une HGPO à 75 grammes de glucose. On peut s'interroger sur la portée future de cette étude. En effet, la diminution de l'osmolarité des solutions glucosées devrait permettre de réduire les phénomènes de malabsorption lors des tests de charge en glucose et ainsi la survenue de courbes plates. Toutefois, ce phénomène ne semble pas disparaître comme en témoignent les courbes plates d'HGPO à 75 grammes exclues de l'étude pour plus d'uniformité. La prudence à l'égard des courbes plates d'HGPO apparaît donc toujours d'actualité avec les nouvelles recommandations.

VI. CONCLUSION

La survenue de courbes plates lors d'épreuves d'hyperglycémie provoquée par voie orale est un phénomène régulièrement rencontré en pratique obstétricale courante. Les résultats obtenus à ces tests n'excèdent pas les seuils de positivité admis pour le diagnostic du diabète gestationnel et sont donc fréquemment considérés comme normaux par les professionnels de santé chargés de leur interprétation.

L'étude rétrospective, menée ici, s'est intéressée à leur interprétabilité. Au travers de l'analyse des dossiers obstétricaux de 83 patientes suivies à la Maternité Régionale de Nancy, elle a ainsi montré qu'une courbe d'HGPO plate, malgré sa négativité théorique, n'exclut en rien la survenue de complications materno-fœtales et néonatales évocatrices de diabète gestationnel. Les prévalences de ces pathologies dans le groupe ainsi constitué s'avèrent globalement supérieures à celles observées dans une cohorte de femmes dépourvues de diabète

gestationnel et dans un groupe de patientes représentatif de la situation nationale française.

Aussi l'interprétation des courbes d'HGPO plates doit faire l'objet de prudence y compris chez les femmes à faible risque de diabète gestationnel. Il convient de ne pas conclure précipitamment à leur normalité et d'envisager un suivi attentif, voire une réitération de l'examen à un stade plus tardif de la grossesse.

Depuis l'instauration des nouvelles recommandations en 2010, le diagnostic de diabète gestationnel repose sur une épreuve d'HGPO à 75 grammes. La diminution de l'osmolarité des solutions glucosées devrait restreindre la fréquence de survenue des courbes plates sans pour autant les faire disparaître, les mécanismes physiopathologiques semblant pluriels. Aussi, la poursuite de ce travail, avec un échantillon plus significatif de femmes présentant des courbes plates lors d'épreuves d'HGPO à 75 grammes, pourrait permettre de corroborer les conclusions de cette étude et lui conférer une portée dans le champ d'application des nouvelles recommandations sur le dépistage et le diagnostic du diabète gestationnel.

ANNEXE I

FICHE STANDARDISÉE DE RECUEIL DES DONNÉES

FICHE PATIENTE
HGPO plates

Numéro de dossier :

Date de naissance : / /

Age :

Antécédents :

– personnels :

• médicaux :

=> tabac : oui / non

• chirurgicaux :

• gynéco-obstétriques :

=> nombre de gestes :

=> nombre de pares :

poids de naissance :

=> HTA gravidique/pré-éclampsie/éclampsie : oui / non

– familiaux :

Terme prévu : / / Date de conception : / / DDR : / /

Biométries :

Poids : _____ kg

Taille : _____ m

IMC : _____ kg/m²

Prise de poids :

Au moment du O'Sullivan/HGPO : _____ kg (poids : _____ kg)

Totale : _____ kg (poids : _____ kg)

Enquête alimentaire :

- _____ kcal _____ / _____ / _____ / _____ / _____ / _____ / _____
- _____ g de G _____ / _____ / _____ / _____ / _____ / _____ / _____
- _____ g de SR _____ / _____ / _____ / _____ / _____ / _____ / _____

Tests de dépistage et de diagnostic du diabète gestationnel :

Motif du test : systématique ou autre(s) : _____

Glycémie veineuse :

BU : glycosurie : positive / négative

Test d'O'Sullivan : positif / négatif

- T 0 : _____
- T 60 min : _____

HGPO :

- T 0 : _____ g/l
- T 60 min : _____ g/l
- T 120 min : _____ g/l
- T 180 min : _____ g/l
- $\Delta T \text{ max} - T 0$: _____ g/l

Hémicycle glycémique :

BILAN THYROIDIEN :

TSH = _____ mUI/l

T4L = _____ pmol/l

DÉROULEMENT DE LA GROSSESSE :

AUTRES BILANS BIOLOGIQUES :

RÉGIME PRESCRIT :

ENFANT :

Anomalies échographiques anténatales :

Échographie des 32 SA :

DAT = _____ mm; DBP = _____ mm; PA = _____ mm; PC = _____ mm; Lfém = _____ mm

Liquide amniotique :

Terme effectif : _____ SA

Poids à la naissance : _____ kg

Taille à la naissance : _____ cm

PC : _____ cm

Accouchement :

Complications obstétricales :

Complications néonatales :

Apgar < 7 à 5 min : oui / non

Apgar à 5 min :

Détresse respiratoire : oui / non

ANNEXE II

CODE D'INTERPRÉTATION DES TABLEAUX STATISTIQUES (ANNEXES III et IV)

CODE D'INTERPRÉTATION DES TABLEAUX STATISTIQUES

1. Âge (en années)

Âge	Code (annexe III)	Code (annexe IV)
< 25 ans	1	1
$25 \leq \text{ans} < 30$	2	
$30 \leq \text{ans} < 35$	3	2
$\geq 35 \text{ ans}$	4	

2. IMC (en kg/m²)

IMC	Code (annexe III)	Code (annexe IV)
< 25	1	1
$25 \leq \text{IMC} < 30$	2	2
$30 \leq \text{IMC} < 35$	3	
≥ 35	4	

3. Origine ethnique

Caucasienne : 1

Hispanique : 2

4. Antécédents familiaux

Diabète : 1

Obésité : 2

5. Résultats au screening test de O'Sullivan

Seuils O'Sullivan (glycémie en g/l)	Code
< 1,30	1
$1,30 \leq \text{OS} < 1,40$	2
$1,40 \leq \text{OS} < 1,50$	3
$\geq 1,5$	4

6. Résultats à l'HGPO

Δ glycémique (en g/l)	Code
$< 0,30$	1
$0,30 \leq \Delta < 0,45$	2

7. Autres critères

Non renseigné : Manquant

Absent : 0

Présent : 1

ANNEXE III

TABLEAU DESCRIPTIF DES PATIENTES AVEC COURBES D'HGPO PLATES (analyse statistique)

TABLEAU DESCRIPTIF DES PATIENTES AVEC COURBES D'HGPO PLATES

Critères	Nombre de patientes	% // Moyenne	Écart-type
Âge	83	27,3 ans	5,1 ans
Classe Âge			
1	21	25,3%	
2	38	45,8%	
3	19	22,9%	
4	5	6%	
IMC	82	25 kg/m ²	5,2 kg/m ²
Classe IMC			
Manquant	1		
1	51	62,2%	
2	14	17,1%	
3	11	13,4%	
4	6	7,3%	
Multipare			
0	43	51,8%	
1	40	48,2%	
Ethnie			
1	77	92,8%	
2	6	7,2%	
ATCD familiaux			
1	35	42,2%	
2	3	3,6%	
ATCD personnel DG			
0	80	96,4%	
1	3	3,6%	
ATCD personnel Macrosomie			
0	78	94%	
1	5	6%	
ATCD Grossesse Pathologique			
0	67	80,7%	
1	16	19,3%	
Grossesse Actuelle Pathologique			
0	59	71,1%	
1	24	28,9%	

Critères	Nombre de patientes	% // Moyenne	Écart-type
Tabac 0 1	67 16	80,7% 19,3%	
Dépistage systématique 0 1	81 2	97,6% 2,4%	
Facteurs de risque 0 1	2 81	2,4% 97,6%	
O'Sullivan réalisé 0 1	49 34	59% 41%	
Résultats O'Sullivan Manquant 1 2 3 4	49 12 8 4 10	 35,3% 23,5% 11,8% 29,4%	
Résultats HGPO 1 2	31 52	37,3% 62,7%	
SA au test	83	30,2 SA	3,4 SA
Bilan thyroïdien 0 1	13 70	15,7% 84,3%	
Bilan thyroïdien anormal Manquant 0 1	13 56 14	 80% 20%	
Prise de poids au test	81	12,5 kg	7,2 kg
Prise de poids totale	77	16,3 kg	7,6 kg
Cycle glycémique réalisé 0 1	55 28	66,3% 33,7%	

Critères	Nombre	% // Moyenne	Écart-type
Cycle glycémique anormal (DG)			
Manquant	55		
0	24	85,7%	
1	4	14,3%	
Glycémies ponctuelles anormales			
Manquant	62		
0	21	100%	
Enquête réalisée			
0	18	21,7%	
1	65	78,3	
Régime préconisé			
0	9	10,8%	
1	74	89,2%	
kcal	65	1886,6 kcal	439,4 kcal
Glucides	65	226,2 g	68,1 g
Sucres rapides	65	78 g	43,8 g
Insuline			
0	81	97,6%	
1	2	2,4%	
Échographie du 3ème trimestre			
0	1	1,2%	
1	82	98,8%	
Hydramnios			
Manquant	1		
0	76	92,7%	
1	6	7,3%	
DAT>90ème percentile			
Manquant	1		
0	44	53,7%	
1	38	46,3%	
PA>90ème percentile			
Manquant	4		
0	58	73,4%	
1	21	26,6%	
HTA gravidique			
0	68	81,9%	
1	15	18,1%	

Critères	Nombre	% // Moyenne	Écart-type
Renseignements accouchement			
0	4	4,8%	
1	79	95,2%	
Terme	79	39,2 SA	1,7 SA
Prématurité Manquant	4		
0	77	97,5%	
1	2	2,6%	
Mortalité périnatale Manquant	4		
0	79	100%	
Macrosomie Manquant	4		
0	73	92,4%	
1	6	7,6%	
AVB spontané Manquant	4		
0	35	44,3%	
1	44	55,7%	
AVB déclenché Manquant	4		
0	63	79,7%	
1	16	20,3%	
Césarienne Manquant	4		
0	60	75,9%	
1	19	24,1%	
Dystocie des épaules Manquant	4		
0	76	96,2%	
1	3	3,8%	
Lésions du plexus brachial Manquant	4		
0	79	100%	
Détresse respiratoire Manquant	5		
0	73	93,6%	
1	5	6,4%	

Critères	Nombre	% // Moyenne	Écart-type
Apgar < 7 à 5 min Manquant 0 1	5 73 5	93,6% 6,4%	
Glycémie néonatale Manquant 0 1	4 78 1	98,7% 1,3%	
Hypoglycémie néonatale Manquant 0 1	4 78 1	98,7% 1,3%	
Hypertrophie cardiaque septale Manquant 0	4 79	100%	

Données SB. Analyse consultation méthodologique et statistiques EEC 10AUG2012

ANNEXE IV

TABLEAU COMPARATIF DE DEUX SOUS-GROUPES DE PATIENTES
AVEC COURBES D'HGPO PLATES SELON L'IMPORTANCE DU DELTA
GLYCÉMIQUE
(analyse statistique)

TABLEAU COMPARATIF DE DEUX SOUS-GROUPES DE PATIENTES AVEC COURBES D'HGPO PLATES SELON L'IMPORTANCE DU DELTA GLYCÉMIQUE

	$\Delta < 0,30$ g/l N=31 (37,3%)			$0,30 \leq \Delta < 0,45$ g/l N=52 (62,7%)			
Critères	Nombre de patientes	% // Moyenne	Écart-type	Nombre de patientes	% // Moyenne	Écart-type	Degré de significativité p
Âge	31	27,3 ans	5,6 ans	52	27,3 ans	4,8 ans	0,98
Classe d'âge							
1	20	64,5%		39	75%		0,31
2	11	35,5%		13	25%		
IMC	30	25,3 kg/m ²	5,4 kg/m ²	52	24,8 kg/m ²	5 kg/m ²	0,65
Classe d'IMC							
1	21	70%		44	84,6%		0,12
2	9	30%		8	15,4%		
Multipare							
0	17	54,8%		26	50%		
1	14	45,2%		26	50%		
Ethnie							
1	30	96,8%		47	90,4%		
2	1	3,2%		5	9,6%		
ATCD familiaux de diabète							
0	19	61,3%		29	55,8%		0,62
1	12	38,7%		23	44,2%		
ATCD familiaux d'obésité							
0	29	93,5%		51	98,1%		0,29
1	2	6,5%		1	1,9%		
ATCD personnel DG							
0	30	96,8%		50	96,2%		0,88
1	1	3,2%		2	3,8%		
ATCD personnel de macrosomie							
0	28	90,3%		50	96,2%		0,28
1	3	9,7%		2	3,8%		
ATCD personnels de grossesse patho							
0	24	77,4%		43	82,7%		0,56
1	7	22,6%		9	17,3%		

	$\Delta < 0,30$ g/l N=31 (37,3%)			$0,30 \leq \Delta < 0,45$ g/l N=52 (62,7%)			
Critères	Nombre de patientes	% // Moyenne	Écart-type	Nombre de patientes	% // Moyenne	Écart-type	Degré de significativité p
Grossesse actuelle patho							
0	24	77,4%		35	67,3%		0,33
1	7	22,6%		17	32,7%		
Tabac							
0	23	74,2%		44	84,6%		0,24
1	8	25,8%		8	15,4%		
Dépistage systématique							
0	29	93,5%		52	100		0,06
1	2	6,5%		0	0		
PPE							
0	12	40%		17	32,7%		0,51
1	18	60%		35	67,3%		
Facteurs de risque							
0	2	6,5%		0	0		0,06
1	29	93,5%		52	100		
O'Sullivan réalisé							
0	17	54,8%		32	61,5%		0,55
1	14	45,2%		20	38,5%		
Résultats O'Sullivan							
1	4	28,6%		8	40%		0,34
2	2	14,3%		6	30%		
3	3	21,4%		1	5%		
4	5	35,7%		5	25%		
SA au test	31	30,4 SA	3,1 SA	52	30 SA	3,6 SA	0,6
Bilan thyroïdien							
0	7	22,6%		6	11,5%		0,18
1	24	77,4%		46	88,5%		
Bilan thyroïdien anormal							
0	21	87,5%		35	76,1%		0,26
1	3	12,5%		11	23,9%		
Prise de poids au test	30	11,8 kg	6,8 kg	51	12,9 kg	7,4 kg	0,51
Prise de poids à terme	28	14,8 kg	6,3 kg	49	17,1 kg	8,1 kg	0,19

	$\Delta < 0,30$ g/l N=31 (37,3%)			$0,30 \leq \Delta < 0,45$ g/l N=52 (62,7%)			
Critères	Nombre de patientes	% // Moyenne	Écart-type	Nombre de patientes	% // Moyenne	Écart-type	Degré de significativité p
Cycles réalisés							
0	16	51,6%		39	75%		0,03
1	15	48,4%		13	25%		
DG							
0	12	80%		12	92,3%		0,35
1	3	20%		1	7,7%		
Glycémies hors cycle anormales							
0	5	100%		16	100%		
Enquête alimentaire							
0	3	9,7%		6	11,5%		0,79
1	28	90,3%		46	88,5%		
kcal	23	1908,1 kcal	349,2 kcal	42	1874,8 kcal	485,4 kcal	0,77
Glucides	23	222,3 g	42,9 g	41	228,3 g	79,2 g	0,74
Sucres rapides	23	76,9 g	37,1 g	42	78,5 g	47,5 g	0,89
Insuline							
0	30	96,8%		51	98,1%		0,71
1	1	3,2%		1	1,9%		
Echo 3ème trimestre							
0	1	3,2%		0	0		0,19
1	30	96,8%		52	100		
Hydramnios							
0	29	96,7%		47	90,4%		0,29
1	1	3,3%		5	9,6%		
DAT > 90ème percentile							
0	18	60%		26	50%		0,38
1	12	40%		26	50%		
PA > 90ème percentile							
0	22	78,6%		36	70,6%		0,44
1	6	21,4%		15	29,4%		
HTA gravidique							
0	26	83,9%		42	80,8%		0,72
1	5	16,1%		10	19,2%		

	$\Delta < 0,30$ g/l N=31 (37,3%)			$0,30 \leq \Delta < 0,45$ g/l N=52 (62,7%)			
Critères	Nombre de patientes	% // Moyenne	Écart-type	Nombre de patientes	% // Moyenne	Écart-type	Degré de significativité p
Accouchement renseigné							
0	3	9,7%		1	1,9%		0,21
1	28	90,3%		51	98,1%		
Terme	28	39,5 SA	1 SA	51	39 SA	2 SA	0,24
Prématurité							
0	28	100%		49	96,1%		0,57
1	0	0%		2	4%		
Mortalité périnatale							
0	28	100%		51	100%		
Macrosomie							
0	27	96,4%		46	90,2%		0,32
1	1	3,6%		5	9,8%		
AVB spontané							
0	11	39,3%		24	47,1%		0,51
1	17	60,7%		27	52,9%		
AVB déclenché							
0	21	75%		42	82,4%		0,44
1	7	25%		9	17,6%		
Césarienne							
0	24	85,7%		36	70,6%		0,29
1	4	14,3%		15	29,5%		
Dystocie des épaules							
0	26	92,9%		50	98%		0,25
1	2	7,1%		1	2%		
Lésions du plexus brachial							
0	28	100%		51	100%		
Détresse respiratoire							
0	25	92,6%		48	94,1%		0,79
1	2	7,4%		3	5,9%		
Apgar < 7 à 5 min							
0	26	96,3%		50	98%		0,64
1	1	3,7%		1	2%		

	$\Delta < 0,30$ g/l N=31 (37,3%)			$0,30 \leq \Delta < 0,45$ g/l N=52 (62,7%)			
Critères	Nombre de patientes	% // Moyenne	Écart-type	Nombre de patientes	% // Moyenne	Écart-type	Degré de significativité p
Glycémie néonatale effectuée 0 1	28 0	100% 0%		50 1	98% 2%		0,46
Hypoglycémie néonatale 0 1	28 0	100% 0%		50 1	98% 2%		0,46
Hypertrophie cardiaque septale 0	28	100%		51	100		

BIBLIOGRAPHIE

1. Agarwal MM, Punnose J, Dhatt GS. Gestational diabetes: problems associated with the oral glucose tolerance test. *Diabetes Res Clin Pract*, 2004, 63, pp.73-74.
2. Allen VM, Armson BA, Wilson RD, Blight C, Gagnon A et al. Teratogenicity associated with preexisting and gestational diabetes. *J Obstet Gynecol Can*, 2007, 29, pp. 927-34.
3. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2009, 373, pp. 1773-1779.
4. Beucher G, Viaris de Lesegno B, Dreyfus M. Complications maternelles du diabète gestationnel. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 2010, 39, pp. S171-S188.
5. Blondel B, Kermarrec M. Enquête nationale périnatale 2010. Les naissances en 2010 et leur évolution depuis 2003. Paris: INSERM, 2011, 118p.
6. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*, 1982, 144, pp.768-73.
7. Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL. Gestational diabetes mellitus increases the risk of cardiovascular disease in women with a family history of type 2. *Diabetes Care*, 2006, 29, pp. 2078-2083.
8. Catalano PM, Tyzbir ED, Wolfe RR, Roman NM, Amini SB, Sims EAH. Longitudinal changes in basal hepatic glucose production and suppression during insulin infusion in normal pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1992, 167, pp. 913-919.
9. Clausen TD, Mathiesen ER, Hansen T, Pedersen O, Jensen DM, Lauenborg J. Overweight and the metabolic syndrome in adult offspring of women with diet-treated gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94, pp.2464-2470.
10. Essakoff TF, Cheng YW, Sparks TN, Caughey AB. The association between birth weight 4000 g or greater and perinatal outcomes in patients with and without gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2009, 200, pp. 672E1-4.
11. Ferrara A, Hedderston MM, Quesenberry CP, Selby JV. Prevalence of Gestational Diabetes Mellitus Detected by the National Diabetes Data Group or the Carpenter and Coustan Plasma Glucose Thresholds. *Diabetes Care*, 2002 Sep, 25, pp. 1625-30.
12. Galtier F. Le diabète gestationnel : définitions, épidémiologie, facteurs de risque. *J Gynécol Obstet Biol Reprod*, 2010, 39, pp. S144-S170.

13. Getahun D, Nath C, Ananth CV, Chavez MR, Smulian JC : Gestational diabetes in the United States : Temporal trends 1989 through 2004. *Am J Obstet Gynecol*, 2008, 198, pp. 525e1–5.
14. Gillman MW, Rifas-Shiman S, Berkey CS, Field AE, Colditz GA. Maternal gestational diabetes, birth weight, and adolescent obesity. *Pediatrics*, 2003, 111, pp. e221-226.
15. Haute Autorité de Santé. Guide méthodologique: Comment évaluer à priori un programme de dépistage?[en ligne]. Saint-Denis La Plaine : HAS, 2004. Disponible sur : < http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_433375/comment-evaluer-a-priori-un-programme-de-depistage > (consulté le 05/06/12)
16. Haute Autorité de Santé. Rapport de synthèse sur le dépistage et le diagnostic du diabète gestationnel [en ligne]. Saint-Denis La Plaine : HAS, 2005. Disponible sur : < http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/diabete_gestationnel_rap.pdf > (consulté le 12/01/2011)
17. Hedderson MM, Ferrara A, Sacks DA. Gestational diabetes mellitus and lesser degrees of pregnancy hyperglycemia: association with increased risk of spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol*, 2003,102, pp. 850-856.
18. Hiéronimus S, Le Meaux JP. Intérêt du dépistage du diabète gestationnel et comparaison des stratégies ciblée et systématique. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 2010, 39, pp. S200-S213.
19. Innes KE, Byers TE, Marshall JA, Baron A, Orleans M, Hamman RF. Association of a woman's own birth weight with her subsequent risk for gestational diabetes. *JAMA*, 2002, 287, pp.1761-1765.
20. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups. Recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*, 2010, 33, pp. 676-682.
21. Janssen PA, Rothman I, Schwartz SM. Congenital malformations in newborns of women with established and gestational diabetes in Washington State, 1984-91. *Pediatr Perinat Epidemiol*, 1996, 10, pp. 52-63.
22. Jensen DM, Damm P, Sorensen B, Molsted-Pedersen L, Westergaard JG, Korsholm L et al. Proposed diagnostic thresholds for gestational diabetes mellitus according to a 75-g oral glucose tolerance test. Maternal and perinatal outcomes in 3260 Danish women. *Diabet Med*, 2003, 20, p51-57.
23. Kim C, Berger DK, Chamany S. Recurrence of gestational diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetes Care*, 2007, 30, pp. 1314-1319.

24. Kostalova L, Leskova L, Kapellerova A, Strbak V. Body mass, plasma leptin, glucose, insulin and C-peptide on offspring of diabetic and non-diabetic mothers. *Eur J Endocrinol*, 2001, 145, pp. 53-58.
25. Lepercq J, Vayssière C, Boulot P, Burdet I, Criballet G, Fau C. Recommandations pour la pratique clinique – Le diabète gestationnel. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF), 2010. Disponible sur :
< http://www.cngof.asso.fr/D_TELE/RPC_DIABETE_2010.pdf > (consulté le 21/05/12)
26. Lo JC, Feigenbaum SL, Escobar GJ, Yang J, Crites YM, Ferrara A. Increased prevalence of gestational diabetes mellitus among women with diagnosed polycystic ovary syndrome: a population-based study. *Diabetes Care*, 2006, 29, pp.1915-1917.
27. Metzger BE, Coustan DR. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. The Organizing committee. *Diabetes Care*, 1998, 21, suppl 2, pp. B161-167.
28. Mitanchez D. Complications fœtales et néonatales du diabète gestationnel : mortalité périnatale, malformations congénitales, macrosomie, dystocie des épaules, traumatisme obstétrical, complications néonatales. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 2010, 39, pp. 189-199.
29. Moore TR. A comparison of amniotic fluid fetal pulmonary phospholipids in normal and diabetic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 2002, 186, pp. 641-650.
30. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes*, 1979, 28(12), pp. 1039-1057.
31. Oberhoffer R, Hogel J, Stoz F, Kohne E, Lang D. Cardiac and extracardiac complications in infants of diabetic mothers and their relation to parameters of carbohydrate metabolism. *Eur J Pediatr*, 1997, 156, pp.262-265.
32. O'Sullivan JB. Criteria for the glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes*, 1964, 13, pp. 278-285.
33. Pascual de La Pisa B, Lopez Arroyo P, Coza Arreciado C, Fernandez-Galiano Peyrolon A, Mateo Canas J, Marquez Calzada C, Cuberos Sanchez C. 100-g oral glucose tolerance test in pregnancy : flat glucose response, a new entity. Communication affichée. The 6th international symposium on diabete and pregnancy, March 2011, Salzburg, Austria.
34. Pedersen J. Weight and length at birth of infants of diabetic mothers. *Acta Endocrinol*, Copenhagen, 1954,16, pp. 330-42.
35. Piper JM, Xenakis EM, Langer O. Delayed appearance of pulmonary maturation markers is associated with poor glucose control in diabetic pregnancies. *J Matern Fetal Med*, 1998, 7, pp. 148-153.

36. Queenan JT, Thompson W, Whitfield CR. Amniotic fluid volumes in normal pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1972, 114, pp. 34-38.
37. Russel M, Phipps MG, Olson CL, Welch HG, Carpenter MW. Rates of postpartum glucose testing after gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol*, 2006,108, pp.1456-1462.
38. Saldana TM, Siega-Riz AM, Adair LS, Suchindran C. The relationship between pregnancy weight gain and glucose tolerance status among black and white women in central LorthCarolina. *Am J Obstet Gynecol* 2006, 195, pp. 1629-1635.
39. Schaefer-Graf UM, Buchanan TA, Xiang AH, Petersen RK, Kjos SL. Clinical predictor for a high risk for the development of diabetes mellitus in the early puerperium in women with recent gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*, 2002,186, pp.751-756.
40. Sheridan JP, Anaya PA, Parsons JA, Sorenson RL. Increased dye coupling in pancreatic islets from rats in late term pregnancy. *Diabetes*, 1988, 37, pp. 908-911.
41. Silverman BL, Metzger BE, Cho NH, Loeb CA. Impaired glucose tolerance in adolescent offspring of diabetic mothers. Relationship to fetal hyperinsulinism. *Diabetes Care*, 1995, 18, pp. 611-617.
42. Slama G, Tchobroutsky G. Les courbes d'hyperglycémie provoquée plates. *La Nouvelle Presse Médicale*, 1980, 9, n°19, pp. 1373-1377.
43. Tables de croissance foetale. Diamètre abdominal transverse. Collège Français d'Echographie Foetale. INSERM Unité 155. Disponible sur :
< <http://www.cfef.org/archives/communication/biometrie2000/dat.html> > (consulté le 24/02/12)
44. Tables de croissance foetale. Périmètre Abdominal. Collège Français d'Echographie Foetale. INSERM Unité 155. Disponible sur
< <http://www.cfef.org/archives/communication/biometrie2000/pa.html> > (consulté le 24/02/12)
45. The HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. *N Engl J Med* 2008, 358, pp. 1991-2002.
46. Vambergue A, Dognin C, Boulogne A, Réjou MC, Biauxque S, Fontaine P. Increasing incidence of abnormal glucose tolerance among women with prior abnormal glucose tolerance during pregnancy: DIAGEST 2 Study. *Diab Med*, 2008, 25, pp. 58-64.
47. Vambergue A, Valat AS, Dufour P, Cazaubiel M, Fontaine P, Puech F. Physiopathologie du diabète gestationnel. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 2002, 31(suppl au n°6), pp. 4S3-4S10.

48. Veille JC, Sivakoff M, Hanson R, Fanaroff AA. Interventricular septal thickness in fetuses of diabetic mothers. *Obstet Gynecol*, 1992, 79, pp. 51-54.
49. Vendittelli F, Riviere O, Crenn-Hebert C, Claris O, Tessier V, Piquier D, Teurnier F, Lansac J, Maria B. Réseau sentinelle Audipog 2004-2005. Partie 1 : Principaux indicateurs de santé périnatale. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 2008, 36, pp. 1091-1100.
50. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Geneva: WHO,1999. 59p.
51. Zhang X, Decker A, Platt RW, Kramer MS. How big is too big? The perinatal consequences of fetal macrosomia. *Am J Obstet Gynecol*, 2008,198, pp. 517 e1-6.

VU

NANCY, le **14 septembre 2012**
Le Président de Thèse

Professeur O. ZIEGLER

NANCY, le **21 septembre 2012**
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/4099

NANCY, le **1^{er} octobre 2012**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur P. MUTZENHARDT

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Le diabète gestationnel est un problème de santé publique dont la prévalence ne cesse d'augmenter. En 2010, de nouvelles recommandations sur le dépistage et le diagnostic du diabète gestationnel sont entrées en vigueur afin d'uniformiser les pratiques. L'intérêt grandissant pour ce type de pathologies amène à des interrogations plus spécifiques. La survenue de courbes plates obtenues lors d'épreuves d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) est un phénomène peu fréquent (environ 4% de l'ensemble des examens pratiqués au cours de la grossesse) mais régulièrement rencontré en pratique obstétricale courante.

L'objectif de ce travail est d'étudier l'interprétabilité de ce type de résultats, très souvent considérés comme normaux. Cette étude consiste en une analyse rétrospective des dossiers obstétricaux de 83 patientes suivies à la Maternité Régionale de Nancy et présentant une courbe plate lors d'une HGPO à 100 grammes.

La présence de complications materno-fœtales et néonatales évocatrices de diabète gestationnel dans cet échantillon invite à une interprétation prudente de ces courbes, y compris chez les femmes à faible risque théorique de troubles du métabolisme glucidique. Il convient de ne pas conclure précipitamment à une normalité, ce qui impose un suivi attentif voire une répétition de l'examen à un stade plus tardif de la grossesse.

Depuis 2010, le diagnostic de diabète gestationnel repose sur la réalisation d'une HGPO à 75 grammes. La diminution de l'osmolarité des solutions glucosées devrait réduire ce phénomène mais cela ne semble pas le faire disparaître. La prudence semble donc toujours s'imposer dans le champ d'application des nouvelles recommandations.

TITRE EN ANGLAIS

ORAL GLUCOSE TOLERANCE TEST : STUDY OF INTERPRETABILITY OF FLAT GLUCOSE RESPONSES IN PREGNANCY

ABOUT 83 PATIENTS FOLLOWED UP IN THE REGIONAL MATERNITY HOSPITAL OF NANCY

THÈSE : MÉDECINE GÉNÉRALE – ANNÉE 2012

MOTS CLEFS : DIABÈTE GESTATIONNEL, DIAGNOSTIC, HYPERGLYCÉMIE PROVOQUÉE PAR VOIE ORALE, COURBE PLATE, INTERPRÉTABILITÉ, COMPLICATIONS MATERNO-FŒTALES ET NÉONATALES.

INTITULÉ ET ADRESSE :

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
