



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>

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

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

par

Elodie THOMAS

Le 22 Mai 2013

**Prévention du diabète gestationnel par des mesures hygiéno-diététiques dans une
population de patientes à risque**

Résultats préliminaires d'une étude menée à Saint-Dié-des-Vosges

Examineurs de la thèse :

Monsieur le Professeur GUERCI

Président

Monsieur le Professeur JUDLIN

Juge

Monsieur le Professeur KLEIN

Juge

Monsieur le Docteur MOREL

Juge

Monsieur le Docteur MATTEI

Juge

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur Bruno GUERCI

Professeur d'Endocrinologie, Diabétologie et Maladies Métaboliques

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de cette thèse.

Nous vous remercions pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail.

Nous gardons un excellent souvenir du semestre d'interne passé dans votre service au cours duquel nous avons pu apprécier la qualité de vos enseignements.

Veillez trouver ici le témoignage de notre sincère admiration et de notre profond respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur Philippe JUDLIN

Professeur de Gynécologie - Obstétrique

Vous nous faites l'honneur de participer au jury de cette thèse.

Nous vous remercions de l'intérêt que vous avez porté à notre travail.

Veillez trouver ici le témoignage de notre sincère reconnaissance et de notre profond respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur Marc KLEIN

Professeur d'Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger cette thèse.

Nous avons eu le privilège de bénéficier de vos enseignements dès le début de nos études et avons pu apprécier votre pédagogie et votre disponibilité auprès des étudiants.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre sincère reconnaissance et de notre profond respect.

A MAITRE ET JUGE

Monsieur le Docteur Olivier MOREL

Maitre de Conférence des Universités – Praticien Hospitalier – Gynécologie-Obstétrique

Vous nous faites l'honneur de participer au jury de cette thèse.

Nous vous remercions d'apporter vos connaissances à la critique de ce travail.

Veillez trouver ici le témoignage de notre sincère reconnaissance et de notre profond respect.

A NOTRE DIRECTEUR ET JUGE

Monsieur le Docteur Pascal MATTEI

Praticien Hospitalier – Hépatogastro-entérologie, Diabétologie et Nutrition

Nous vous remercions de la confiance que vous nous avez témoignée en nous proposant ce travail et en acceptant de le diriger.

Votre disponibilité, vos conseils et votre rigueur nous ont été précieux tout au long de la réalisation de cette thèse.

Veillez trouver ici l'expression de notre sincère gratitude et de notre profond respect.

Un grand merci aux personnes qui ont contribué à la réalisation de ce travail,

Aux diététiciennes du CH de Saint-Dié-des-Vosges pour leur participation indispensable à ce projet et leur implication,

Aux sages-femmes et aux gynécologues pour leur contribution à la sélection des patientes,

Au Dr Marc Soudant, statisticien et à Mme Tshinguta Anita MBuyi, interne en santé publique, du service d'épidémiologie et évaluation cliniques du CHU de Nancy, pour leur précieuse aide dans l'exploitation des données, l'analyse statistique et leurs explications très claires dans l'interprétation des résultats,

Aux archivistes, au service du DIM, pour leur collaboration dans la recherche des dossiers,

Aux patientes incluses dans l'étude, pour leur sympathie et leur motivation.

A toutes les personnes qui ont participé à ma formation,

Au service de médecine A du centre hospitalier de Saint-Dié-des-Vosges,

Au Dr Jean-Marc Dollet, au Dr Sylvie Mansuy, au Dr Pascal Mattei,

Merci pour votre confiance en moi et en mon travail. Je me réjouis de poursuivre ma formation à vos côtés.

A toute l'équipe paramédicale de service de médecine A et d'HDJ, aux secrétaires,

C'est avec grand plaisir que je vais rester auprès de vous...

Au service d'endocrinologie-diabétologie – Hôpital Beauregard, CHR Thionville,

Au Dr Pierre Cuny, au Dr Térésa Crea, au Dr Stéphanie Malvaux,

Merci pour votre accueil et vos enseignements, et merci de m'avoir encouragée à me « surpasser »,

A l'équipe paramédicale, ce semestre à vos côtés fut l'un des meilleurs !!!

Au service de gériatrie B et du SSR-B – Hôpital Bonsecours, CHR Metz,

Au Dr Noël Blettner, au Dr Catherine Martin, au Dr Isabelle Piffer, au Dr Christian Gauchotte,

Merci pour votre accueil et votre motivation quotidienne au travail,

A l'équipe paramédicale, jeune et dynamique, avec qui j'ai passé d'excellents moments.

Au service de diabétologie, nutrition et maladies métaboliques de CHU de Nancy,

Au Pr Ziegler, au Pr Guerci, au Pr Quillot, au Dr Got, au Dr Böhme, au Dr Floriot, au Dr Jellimann, au Dr Dedenon et au Dr Halter pour la richesse de vos enseignements et votre disponibilité.

Aux secrétaires, en particulier à Hélène pour sa précieuse aide au cours de ces derniers mois,

Au service de pédiatrie d'Hospitalor à Saint-Avold,

Je vous serai toujours reconnaissante de m'avoir fait découvrir ces passionnantes disciplines que sont nutrition et diabétologie, ainsi que toute la spécificité de la prise en charge pédiatrique.

Au Dr Simone Arnauld, au Dr Pascal Bouché,

Pour votre gentillesse et votre excellent accueil au cours d'un semestre très enrichissant.

Que cette thèse soit l'occasion de vous remercier pour vos enseignements.

Aux patients qui nous font aimer chaque jour un peu plus notre métier et nous apprennent ce qui n'est pas écrit dans les livres...

A ma famille,

A mes Parents, Catherine et Jean-Marc,

Pour votre amour inconditionnel, votre obstination à toujours vouloir nous offrir ce qu'il y a de meilleur,

Parce que vous êtes et avez toujours été un soutien indispensable à mon équilibre,

Et parce que vous êtes les meilleurs parents que l'on puisse rêver d'avoir,

A ma petite-sœur, ma « Buche », Anne-Sophie,

Que j'adore... Pour tous ces merveilleux moments que nous avons partagés, et pour tous ceux qui viendront,

A mes grands-mères, pour votre gentillesse, votre générosité et votre amour,

A mes grands-pères, qui me manquent et qui, je l'espère, auraient été fiers,

A Valérie et Hervé, merci pour votre sympathique accueil au cours de ce semestre thionvillois enneigé, **à Fabienne et Pascal, à mes cousines et cousins,**

A Valentin,

A ma « belle-famille »,

Tack för er vänlighet och gästfrihet. Öja och Stockholm, jag ser fram emot vårt nästa besök i ert underbara land.

A tous mes amis qui me sont si chers...

A ma « Star », à nos 24 ans d'amitié sans faille, à tout ce que nous avons partagé... **A Maël,** mon filleul que je me réjouis de voir grandir. **A Jérôme,** veille sur eux !

A mon « Modux », à toutes les improbabilités qui égayent nos vies depuis notre rencontre, N'oublie jamais que le seul moyen de descendre, c'est en reculant !

A Magali, pour ta détermination et ta précieuse amitié, une petite pensée pour ta Valentine,

A Sarah, à nos galères mais surtout à tous les super moments que nous avons partagés depuis la P2. Merci d'avoir toujours été présente pour moi.

A Estelle, pour tous ces très bons moments passés ensemble,

A Clélia (Clélia ?), Sunitha, Laura, parce que nos incroyables vacances ont bouleversé nos vies...

A Jul, pour que notre amitié du lycée dure aussi longtemps que possible,

A Méli-Mélo, mon meilleur avis dermato, ma complice de « sushimage »,

A ma FolCel, merci d'avoir été une super co-interne...en toutes circonstances,

A Audrey C, en espérant avoir désormais l'occasion de se voir plus souvent

A Nour, pour nos aventures genevoises « haut de gamme »,

A Claire et Nath, pour tout le chemin parcouru ensemble depuis la seconde,

A mon Béranger, pour ce très bon semestre en ta compagnie,

A Marie, pour ton soutien et ton accueil,

A tous mes amis de Thionthion, pour tout ce bon temps passé avec vous et parce que nos retrouvailles sont toujours un grand moment de plaisir !

A ceux que j'oublie,

A tous nos moments partagés, à tous ceux à venir...

A Simon, min älskling,

There are no words to describe how much you bring into my life.

Everything is obvious since I met you.

Thanks ever so much for your support and your patience, especially the last few days.

And thank you to be you, just the way you are.

Jag ser fram emot vår framtid...

« Que ton aliment soit ta seule médecine ! »

Hippocrate

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 abréviations

ADA American Diabetes Association

AMM Autorisation de Mise sur le Marché

ANC Apports Nutritionnels Conseillés

CH Centre Hospitalier

CNGOF Collège National des Gynécologues-Obstétriciens Français

DG Diabète Gestationnel

DT2 Diabète de Type 2

ET Ecart-Type

GAJ Glycémie A Jeun

HAPO Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome

HbA1c Hémoglobine Glyquée

HTAG Hypertension Artérielle Gravidique

HGPO Hyperglycémie Provoquée par voie Orale

IADPSG International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups

INPES Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé

IC Intervalle de Confiance

IMC Indice de Masse Corporelle

NDG National Diabetes Data Group

OMS Organisation Mondiale de la Santé

OR Odds Ratio

PNNS Plan National Nutrition Santé

RR Risque Relatif

SA Semaine(s) d'Aménorrhée(s)

SFD Société Francophone du Diabète

SFPN Société Française de Périnatalogie et Néonatalogie

SOPK Syndrome des Ovaires Polykystiques

vs versus

Table des unités

g gramme(s)

j jour

kg kilogramme(s)

kcal kilocalorie(s)

l litre(s)

m mètre(s)

mmol millimole(s)

mn minute(s)

Table des matières

INTRODUCTION	23
PREMIERE PARTIE : LE DIABETE GESTATIONNEL	24
I DEFINITION	25
I.1 DIABETE EN DEHORS DE LA GROSSESSE	25
I.2 DIABETE GESTATIONNEL	26
II EPIDEMIOLOGIE	26
II.1 LES DONNEES SUR LA PREVALENCE DU DIABETE GESTATIONNEL	26
II.2 EVOLUTION DE LA PREVALENCE DU DIABETE GESTATIONNEL	28
III FACTEURS DE RISQUE	29
III.1 FACTEURS DE RISQUE NON MODIFIABLES DE DIABETE GESTATIONNEL	29
III.1.1 L'AGE MATERNEL	29
III.1.2 L'ORIGINE ETHNIQUE	29
III.1.3 ANTECEDENTS FAMILIAUX DE DIABETE DE TYPE 2	30
III.1.4 FACTEURS OBSTETRICAUX	30
III.1.5 LE SYNDROME DES OVAIRES POLYKYSTIQUES	31
III.1.6 AUTRES FACTEURS ASSOCIES	31
III.2 FACTEURS DE RISQUE MODIFIABLES DE DIABETE GESTATIONNEL	32
III.2.1 SURPOIDS ET OBESITE	32
III.2.2 ACTIVITE PHYSIQUE	32
III.2.3 ALIMENTATION	33
III.2.4 AUTRES FACTEURS	33
IV PHYSIOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE	34
IV.1 LES CHANGEMENTS PHYSIOLOGIQUES AU COURS DE LA GROSSESSE	34
IV.1.1 LE METABOLISME DE BASE DU GLUCOSE	34
IV.1.2 L'INSULINOSECRETION AU COURS DE LA GROSSESSE	35
IV.1.3 L'INSULINORESISTANCE AU COURS DE LA GROSSESSE	37
IV.2 PHYSIOPATHOLOGIE DU DIABETE GESTATIONNEL	41
IV.2.1 LES MODIFICATIONS DE LA SENSIBILITE A L'INSULINE	41
IV.2.2 L'INSULINOSECRETION	43
V DEPISTAGE ET DIAGNOSTIC	44
V.1 HISTORIQUE ET EVOLUTION DES SEUILS DIAGNOSTIQUES	44
V.2 LES DIFFERENTES STRATEGIES DE DEPISTAGE AVANT 2010	46
V.2.1 LA METHODE EN UN TEMPS	47
V.2.2 LA METHODE EN DEUX TEMPS	47
V.3 L'ETUDE HAPO	49
V.4 LES NOUVELLES RECOMMANDATIONS	50
V.4.1 LE CONSENSUS INTERNATIONAL DE L'IADPSG	50
V.4.2 LES RECOMMANDATIONS FRANÇAISES	53

VI	COMPLICATIONS	55
VI.1	LES COMPLICATIONS MATERNELLES	55
VI.1.1	LES COMPLICATIONS MATERNELLES A COURT TERME	55
VI.1.2	LES COMPLICATIONS MATERNELLES A LONG TERME	58
VI.2	LES COMPLICATIONS FŒTALES	60
VI.2.1	LES COMPLICATIONS FŒTALES A COURT TERME	63
VI.2.2	LES COMPLICATIONS A LONG TERME	64
VII	PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	66
VII.1	INTERET D'UNE INTERVENTION	66
VII.2	PRISE EN CHARGE DIETETIQUE	67
VII.3	L'AUTOSURVEILLANCE GLYCEMIQUE	68
VII.4	L'ACTIVITE PHYSIQUE	69
VII.5	L'INSULINOTHERAPIE	69
VII.6	LES ANTIDIABETIQUES ORAUX	70
VII.7	PRISE EN CHARGE OBSTETRICALE	70
VII.8	SUIVI MATERNEL ULTERIEUR	71
	DEUXIEME PARTIE: ETUDE	72
I	OBJECTIFS	73
II	POPULATION ET METHODE	73
II.1	TYPE D'ETUDE	73
II.2	POPULATION	73
II.3	INTERVENTION	74
II.4	GROUPE TEMOIN	79
II.5	RECUEIL DE DONNEES	80
II.5.1	GROUPE INTERVENTION	80
II.5.2	GROUPE TEMOIN	80
II.6	DIAGNOSTIC DE DIABETE GESTATIONNEL	81
II.7	ANALYSE STATISTIQUE	81
III	RESULTATS	82
III.1	DESCRIPTION DE L'ECHANTILLON	82
III.1.1	DESCRIPTION GENERALE DE L'ENSEMBLE DE LA POPULATION	83
III.1.2	DESCRIPTION ET COMPARAISON DES GROUPES	83
III.2	EFFET DE L'INTERVENTION SUR LA SURVENUE DU DIABETE GESTATIONNEL	85
III.3	OBJECTIFS ASSOCIES	85
III.3.1	L'INSULINOTHERAPIE	85
III.3.2	LA PRISE DE POIDS	86
III.3.3	LES FACTEURS DE RISQUE	87
III.3.4	LES PARAMETRES OBSTETRICAUX	87
IV	DISCUSSION	89
IV.1	POINTS FORTS ET LIMITES DE L'ETUDE	89
IV.1.1	POINTS FORTS	89

IV.1.2	LIMITES	90
IV.2	EFFET DE L'INTERVENTION SUR LA PREVENTION DU DIABETE GESTATIONNEL	91
IV.2.1	LA PREVALENCE DU DIABETE GESTATIONNEL	91
IV.2.2	LA MISE EN PLACE DE L'INSULINOTHERAPIE	94
IV.3	EFFET DE L'INTERVENTION SUR LES AUTRES PARAMETRES	94
IV.3.1	LA PRISE DE POIDS MATERNELLE	94
IV.3.2	LA MACROSOMIE	95
IV.3.3	LE TAUX DE CESARIENNE	96
IV.4	PERSPECTIVES	97
CONCLUSION		100
BIBLIOGRAPHIE		101
ANNEXES		110

Introduction

La prévalence du diabète gestationnel augmente en France et dans le monde parallèlement à celles de l'obésité et du diabète de type 2 (DT2). Jusqu'en 2010, nous ne disposions d'aucun consensus quant aux modalités de dépistage et de diagnostic. Depuis cette date, l'International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) a proposé un consensus international en laissant toutefois le choix d'un dépistage systématique ou ciblé selon la population concernée [1]. En France, les sociétés savantes ont opté pour un dépistage sur facteur de risque [2]. L'âge maternel supérieur à 35 ans, l'indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 25 kg/m^2 , les antécédents au premier degré de diabète et les antécédents personnels de diabète gestationnel ou de macrosomie sont les facteurs de risque retenus par ces mêmes recommandations.

Le diabète gestationnel est associé à une augmentation de la morbi-mortalité materno-fœtale pendant la grossesse mais également à plus long terme. Il est le résultat d'une incapacité de la femme enceinte à augmenter sa sécrétion d'insuline en réponse à l'insulinorésistance induite par les adaptations métaboliques de la grossesse.

Les similitudes entre les facteurs de risque et la physiopathologie du diabète gestationnel et du diabète de type 2 amènent à supposer que les mesures de prévention du diabète de type 2 pourraient être efficaces pour la prévention du diabète gestationnel en particulier les mesures hygiéno-diététiques. Ces dernières font partie intégrante du traitement de ces deux pathologies. Certains travaux ont par ailleurs rapporté que les régimes alimentaires riches en acides gras saturés [3], pauvres en acides gras polyinsaturés [4] pourraient augmenter le risque de survenue d'un diabète gestationnel, l'activité physique semble réduire ce risque [5].

A partir de ces données, nous avons souhaité mettre en place, dans notre population de femmes considérées à risque de développer un diabète gestationnel, des règles hygiéno-diététiques simples, reproductibles et accessibles afin d'évaluer l'efficacité de cette prise en charge dans la prévention du diabète gestationnel.

Après avoir revu quelques points théoriques sur le diabète gestationnel, nous présenterons les résultats préliminaires, à 9 mois, d'une étude débutée le 1^{er} janvier 2012 au Centre Hospitalier (CH) de Saint-Dié-des-Vosges.

Première partie : Le diabète gestationnel

I Définition

I.1 Diabète en dehors de la grossesse

Avant de définir le diabète gestationnel, il est nécessaire de rappeler la définition et la classification du diabète en dehors de la grossesse.

Le diabète sucré est un ensemble d'anomalies métaboliques caractérisées par une hyperglycémie résultant d'un défaut de sécrétion et/ou d'action de l'insuline. Les critères biologiques de diagnostic ont été établis par le comité international d'experts de l'American Diabetes Association (ADA) [6]. Le diagnostic peut être posé de 4 façons :

- glycémie $\geq 1,26\text{g/l}$ ($7,0\text{ mmol/l}$) après un jeûne d'au moins 8 heures sur deux mesures réalisées des jours différents
- et/ou glycémie $\geq 2,00\text{g/l}$ ($11,1\text{ mmol/l}$) 2h après la prise orale de 75g de glucose
- et/ou présence des symptômes de diabète (polyurie, polydipsie, perte de poids) avec glycémie ponctuelle $\geq 2,00\text{ g/l}$ ($11,1\text{ mmol/l}$)
- et/ou HbA1c $\geq 6,5\%$

En France [7], l'utilisation de l'HbA1c comme méthode diagnostique n'est pas indiquée. Les autres examens diagnostiques recommandés sont les mêmes.

Le diabète de type 1 représente 5 à 10% des diabètes. Il s'agit d'une maladie auto-immune secondaire à la destruction plus ou moins rapide des cellules β du pancréas aboutissant à une insulino-pénie absolue.

Le diabète de type 2 est plus fréquent puisqu'il représente 90 à 95% des diabètes. Il englobe les patients ayant une insulino-résistance prédominante associée à une insulino-pénie relative.

Les autres formes de diabète comprennent les diabètes monogéniques, les diabètes secondaires et les diabètes entrant dans le cadre de syndromes génétiques complexes.

Enfin, les experts reconnaissent également un groupe intermédiaire d'individus présentant des niveaux glycémiques insuffisants pour poser le diagnostic de diabète mais trop élevés pour être considérés comme normaux. Il s'agit :

- d'hyperglycémie modérée à jeun définie par une glycémie à jeun comprise entre $1,10$ et $1,25\text{ g/l}$ ($6,1$ à $6,9\text{ mmol/l}$)

- ou d'une intolérance au glucose : la glycémie est alors comprise entre 1,40 g/l (7,8 mmol/l) et 1,99 g/l (11,0 mmol/l) 2h après la prise orale de 75 g de glucose.

Ces situations ne sont pas considérées comme des entités cliniques propres mais sont davantage des facteurs de risque de survenue ultérieure d'un diabète de type 2.

I.2 Diabète gestationnel

La définition actuelle du diabète gestationnel est celle proposée lors de la IV^e conférence internationale du diabète gestationnel [8] et par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Il s'agit d'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.

Le diabète gestationnel est en réalité une entité cliniquement hétérogène regroupant plusieurs situations dont le pronostic materno-fœtal est différent :

- Une anomalie de la tolérance glucidique apparue au cours de la grossesse, le plus souvent en seconde partie de grossesse et disparaissant, temporairement au moins, en post-partum. C'est la situation la plus fréquente.
- Un diabète patent préexistant à la grossesse et découvert à l'occasion de celle-ci. Le plus souvent, il s'agit d'un diabète de type 2 mais parfois également d'un diabète de type 1. Ce diabète est alors révélé par les modifications métaboliques induites par la gestation. Ce diabète persistera après l'accouchement.

Cette seconde situation entre jusqu'à présent dans la définition classique du diabète gestationnel mais correspond en fait à un authentique diabète généralement de type 2.

II Epidémiologie

II.1 Les données sur la prévalence du diabète gestationnel

Jusqu'à peu, nous ne disposions pas de consensus quant au dépistage et au diagnostic du diabète gestationnel. Les données de prévalence sont donc très variables dans la littérature et la comparabilité des études est limitée.

La prévalence du diabète gestationnel varie également selon la population étudiée (de 1 à 22%) [9], elle est d'autant plus élevée que la prévalence du diabète de type 2 dans la

population est élevée. En France, cette prévalence était estimée entre 3 à 6% des grossesses avec les anciens critères diagnostiques.

Aux États-Unis, l'étude de Chu *et al.* [10], publiée en 2009 et basée sur les données des certificats de naissance de 2005 et 2006 de 19 états américains, a permis d'observer des variations de cette prévalence selon l'ethnie : 3,82% chez les caucasiennes, très proche chez les Noires et Hispaniques (3,54% et 3,63%), 5,13% chez les Amérindiennes et 6,28% pour les populations d'origine Asiatiques.

En Europe, les prévalences sont très variables. Elles sont plutôt basses en Europe du Nord, 0,6% aux Pays-Bas [11], 1,7% en Suède [12], 2,8% au Danemark [13] avec des critères diagnostiques variables. La prévalence est plus élevée dans des pays comme l'Italie [14] autour de 6%, à un taux sensiblement identique à celui de la France, mais en utilisant les critères de Carpenter et Coustan donnant des valeurs un peu plus hautes. Ces taux peuvent être beaucoup plus élevés dans certaines populations spécifiques, comme en Sardaigne où 22% des femmes développent un diabète gestationnel [15].

En France, nous disposons de peu de données. L'analyse des données du réseau sentinelle AUDIPOG [16] concernant l'ensemble du territoire métropolitain, rapporte des prévalences de 3,8% en 2004 et 4,5% en 2005. Les stratégies de dépistage et les seuils diagnostiques n'étaient cependant pas standardisés d'un centre à l'autre. L'étude DIAGEST (région Nord-Pas-de-Calais) réalisée en 1992 [17], sur une population bénéficiant d'un dépistage systématique et utilisant les seuils diagnostiques de Carpenter et Coustan, montrait une prévalence à 6,1%. Enfin, une étude réalisée dans une population multi-ethnique à Bondy [18], a mis en évidence une incidence beaucoup plus élevée à 15,7% lors d'un dépistage systématique.

Avec les nouveaux critères et le dépistage systématique, la prévalence du diabète gestationnel était de 17,8% dans l'étude Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) [19] avec des variations allant de 9,3% en Israël à 25,5% à Bellflower (Etats-Unis). Cette différence persistait après ajustement sur l'âge maternel, l'IMC, la taille, la présence d'une hypertension artérielle chronique et l'histoire familiale de diabète.

Si les données sont, jusqu'à présent, peu nombreuses il semble évident que la prévalence du diabète gestationnel augmente avec l'utilisation des nouveaux critères

diagnostiques. En Irlande, la prévalence de cette pathologie passe à 12,4% en appliquant ces nouvelles recommandations alors qu'elle était à 9,4% avec les critères OMS [20].

II.2 Evolution de la prévalence du diabète gestationnel

En dehors du registre AUDIPOG [21], nous ne disposons pas de données françaises concernant l'évolution de la prévalence du diabète gestationnel.

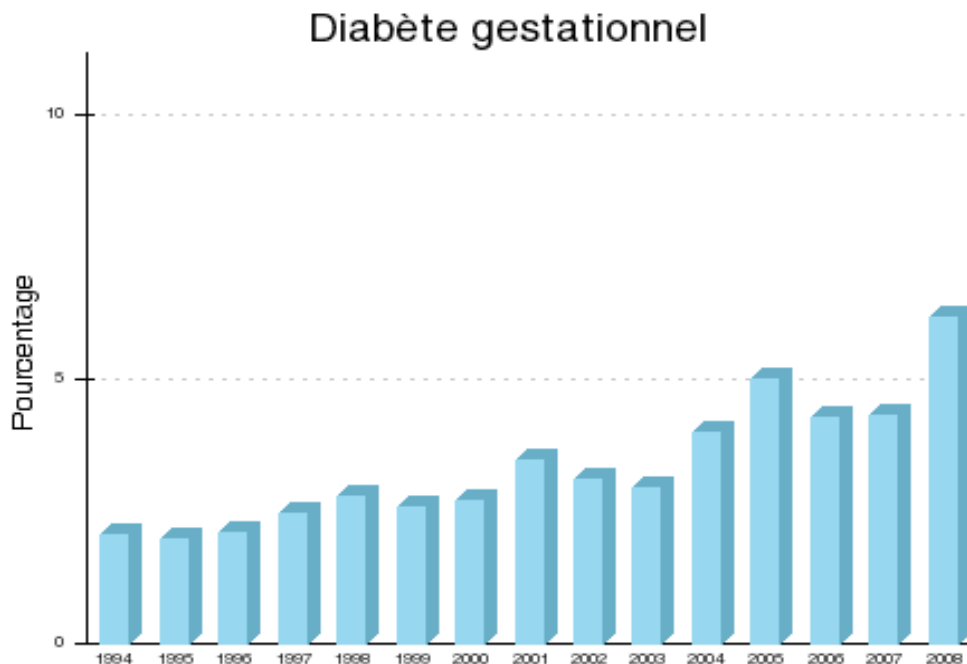


Figure 1 : Evolution de la prévalence du diabète gestationnel en France entre 1994 et 2008 selon les données du registre AUDIPOG [21]

Néanmoins, les études récentes centrées sur l'épidémiologie du diabète gestationnel sont toutes concordantes puisqu'elles vont dans le sens d'une tendance à l'augmentation de cette prévalence depuis une vingtaine d'années [22]. Aux Etats-Unis, une large étude de Getahun *et al.* [23] portant sur plus de 58 millions de femmes ayant accouché entre 1989 et 2004 a mis en évidence une augmentation globale de cette prévalence de 122% avec, une fois encore, de grandes variabilités selon les ethnies. En effet, si cette prévalence augmentait de 80% chez les Caucasiennes, l'augmentation chez les Afro-américaines était de 172%. L'étude de Thorpe *et al.* [24] réalisée chez les new-yorkaises ayant accouché entre 1990 et 2001, rapportait une augmentation de la prévalence du diabète gestationnel dans tous les groupes ethniques (Asiatiques, Afro-américaines, Hispaniques) à l'exception des Caucasiennes. Cette

tendance à l'accroissement est également retrouvée en Australie : l'étude d'Anna *et al.* [25] met en évidence une hausse de 45% entre 1995 et 2005.

L'augmentation de la prévalence du diabète gestationnel s'explique d'une part par l'aggravation de l'épidémie d'obésité et de diabète mais également par l'âge maternel plus avancé, la diminution de l'activité physique et les modifications du mode de vie. La variabilité et l'évolution des seuils diagnostiques et des stratégies de dépistages utilisés peuvent également y contribuer [26].

III Facteurs de risque

De nombreuses données de la littérature ont permis de définir un certain nombre de facteurs de risque. La mise en évidence de ces facteurs permet de justifier les stratégies de dépistage ciblé.

III.1 Facteurs de risque non modifiables de diabète gestationnel

III.1.1 L'âge maternel

Dans une étude américaine réalisée en 2006 [27], la prévalence du diabète gestationnel augmentait avec l'âge des patientes et ce, quelque soit l'origine ethnique. Dans la revue de la littérature menée par Galtier [9], la plupart des études rapporte une augmentation de la prévalence du diabète gestationnel avec l'âge.

L'âge maternel est un facteur de risque de diabète gestationnel. L'accroissement du risque est linéaire, l'âge « seuil » pour définir les femmes à risque varie selon les études entre 25 et 45 ans.

III.1.2 L'origine ethnique

Comme nous l'avons déjà souligné lors du chapitre précédent, il existe de grandes disparités inter-ethniques. Là encore, les données de la littérature sont nombreuses. L'étude de Chu *et al.* [10] mettait en évidence une prévalence plus importante chez les Amérindiennes (5,13%) et chez les populations d'origine Asiatique (6,28%) que chez les Caucasiennes (3,82%). En Australie, Yue *et al.* [28] observaient une prévalence du diabète gestationnel à 7% avec, également une importante variabilité interethnique : 3% pour les populations d'origine Caucasienne, 7% pour les populations d'origine Arabe, 10% en cas d'origine Vietnamiennne, 15% en cas d'origine Chinoise et 17% en cas d'origine Indienne.

Pour l'ADA [29], les populations à risque de diabète gestationnel sont les populations à haut risque de diabète de type 2 dans la population générale à savoir les femmes d'origine Hispano-américaine, Amérindienne, Asiatique, Afro-américaine ou originaires des îles du Pacifiques aborigènes d'Australie.

III.1.3 Antécédents familiaux de diabète de type 2

En présence d'un diabète de type 2 dans la famille, le risque de diabète gestationnel est augmenté. Dans sa revue de la littérature, Galtier [9] rapporte que sur 14 études menées entre 1995 et 2010, le « sur-risque » de présenter un diabète gestationnel est présent lorsqu'il existe une histoire familiale de diabète. Les Odds Ratio (OR) variaient entre 1,58 et 3,03.

Certains travaux ont montré que ce facteur de risque est différent selon le parent atteint. En effet, un antécédent de diabète chez un apparenté du côté maternel entraînerait un excès de risque par rapport à un antécédent du côté paternel. Les résultats sont discordants et cet excès de risque varie selon les études. Dans l'étude Tabak *et al.* [30], le risque de survenue d'un diabète gestationnel est plus que doublé en cas d'antécédent de diabète maternel au premier degré (OR : 2,90 ; IC à 95% : 0,99-8,49) ou chez les apparentés du côté maternel (OR : 2,83 ; IC à 95% : 1,16-6,89) alors que l'histoire paternelle de diabète n'est pas associée à un sur-risque de développer cette pathologie.

Enfin, cet excès de risque serait encore plus élevé en cas d'antécédent de diabète dans la fratrie. Dans l'étude de Kim *et al.* [31], l'OR pour ce facteur est à 7,1 (IC à 95% : 1,6-30,9).

III.1.4 Facteurs obstétricaux

La récurrence du diabète gestationnel est fréquente et ce d'autant plus que l'ethnie est à risque. La revue de la littérature de Kim *et al.* [32] a montré qu'après une première grossesse compliquée d'un diabète gestationnel, le taux de récurrence variait de 30 à 84%. Les taux de récurrence dans les populations Hispaniques, Noires et Asiatiques variaient entre 52 et 69%, celui des « minorités blanches non-hispaniques » entre 30 et 37%.

Deux autres études ont par ailleurs montré qu'en cas de recours à l'insuline lors d'une précédente grossesse la probabilité de récurrence atteint 75 à 77% [33,34].

Les antécédents de macrosomie ou de mort fœtale in-utero sont également classiquement rapportés comme facteurs de risque [35].

La multiparité est souvent associée au risque de survenue de diabète gestationnel. Il existe des facteurs confondant comme l'âge et l'IMC maternel. En effet, les femmes à parité élevée sont souvent plus âgées et ont souvent un IMC plus élevé. Cette association est toutefois inconstante dans la littérature [9], il ne semble donc pas opportun de considérer ce facteur comme un facteur indépendant de diabète gestationnel.

Enfin, bien que les données soient encore insuffisantes, il y aurait un risque accru de diabète gestationnel dans le cas de grossesses multiples notamment dizygotes, sur-risque pouvant être lié à la double placentation [36].

III.1.5 Le syndrome des ovaires polykystiques

Nombreuses sont les études qui ont mis en évidence un risque accru de diabète gestationnel chez les patients présentant un syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). L'une des plus importantes, réalisée par Lo *et al.* [37], analyse rétrospectivement une cohorte de plus de 90 000 femmes suivies en Californie entre 2002 et 2004. L'importance de l'effectif a permis de réaliser une analyse multivariée montrant un risque accru de diabète gestationnel en cas de SOPK avec un OR ajusté à 2,44 (IC à 95% : 2,1-2,83) après ajustement sur l'âge, la parité et l'origine ethnique [30]. Deux méta-analyses confirment ces résultats avec un OR à 2,94 (IC à 95% : 1,70-5,8) [38] et à 2,89 (IC à 95% : 1,68-4,98) [39].

III.1.6 Autres facteurs associés

D'autres études évoquent un lien entre faible poids de naissance et survenue ultérieure d'un diabète gestationnel avec toutefois un impact modéré.

Bien qu'encore mal expliquée, il existerait une relation entre une petite taille maternelle et le risque de développer un diabète gestationnel. Une étude américaine [40] a montré qu'une femme mesurant plus de 1,70 m avait un risque de présenter un diabète gestationnel diminué de 60% par rapport à une femme mesurant moins de 1,60 m (Risque Relatif (RR): 0,4 ; IC à 95% : 0,17-0,95). Cette prévalence accrue de diabète gestationnel chez les femmes de petite taille est observée dans différentes populations d'origine ethnique homogène. Dans l'étude de Kousta *et al.* [41] cette différence de taille significative est retrouvée à la fois chez les femmes d'origine Européenne (différence de 2,4 cm, $p < 0,0001$) et chez les femmes d'origine Sud-Asiatique (différence de 3 cm, $p = 0,003$).

III.2 Facteurs de risque modifiables de diabète gestationnel

III.2.1 Surpoids et obésité

Dans la littérature, l'utilisation de l'IMC comme facteur de risque de diabète gestationnel est un critère constant dans les différentes études préconisant un dépistage ciblé.

Dans la Nurses'Health Study [42], un IMC supérieur à 25 multiplie ce risque par 2,36 (IC à 95% : 2,12-3,77).

La méta-analyse de Torloni *et al.* [43] des études observationnelles publiées de 1977 à 2007 a évalué et quantifié le risque de diabète gestationnel selon l'IMC. Pour chaque augmentation de 1 kg/m^2 , la prévalence augmentait de 0,92% (IC à 95% : 0,73-1,1). Le risque relatif de présenter un diabète gestationnel pour le surpoids, l'obésité modérée et l'obésité morbide était respectivement à 1,97 (IC à 95% : 1,77-2,19), à 3,01 (IC à 95% : 2,34-3,87) et à 5,55 (IC à 95% : 4,27-7,21).

Il existe une relation forte entre le surpoids à l'âge adulte et le risque de diabète gestationnel.

III.2.2 Activité physique

La méta-analyse de Tobias *et al.* [5] a conclu que la pratique d'une activité physique avant ou au début de la grossesse était associée à un risque plus bas de survenue d'un diabète gestationnel. L'OR était à 0,45 (IC à 95% : 0,28-0,75) en comparant les femmes ayant le niveau le plus élevé d'activité physique et celles ayant le niveau le plus bas.

Dans l'étude de Dempsey *et al.* [44], la pratique d'une activité de loisir dans l'année précédant la grossesse et/ou en début de grossesse était significativement associée à une diminution du risque de présenter un diabète gestationnel. Lorsque cette activité était présente lors des deux périodes, ce risque était davantage réduit.

Il existe une relation inverse entre le niveau d'activité physique avant et pendant la grossesse et la survenue d'un diabète gestationnel. Cette réduction de risque dépend de l'intensité et de la durée de l'exercice et est liée à l'amélioration de la sensibilité à l'insuline induite par l'activité physique [45].

III.2.3 Alimentation

Les études qui se sont intéressées à l'association entre l'alimentation et le risque de survenue du diabète gestationnel sont récentes.

Certains travaux suggèrent que la consommation d'aliments riches en acides gras polyinsaturés aurait un effet protecteur sur le risque de développer un diabète gestationnel [4], les régimes alimentaires à haute teneur en acides gras saturés auraient l'effet inverse [3].

Une étude prospective a montré une augmentation du risque de survenue du diabète gestationnel en cas d'augmentation des apports lipidiques et de diminution des apports glucidiques [46].

Bien que le nombre de travaux soit limité, l'alimentation et plus précisément, la qualité des apports alimentaires serait liée au risque de développer un diabète gestationnel. Un régime hypercalorique et hyperlipidique pourrait augmenter ce risque.

III.2.4 Autres facteurs

Enfin, d'autres facteurs de risque sont retrouvés dans la littérature.

La prise de poids maternelle au cours de la grossesse est évoquée comme facteur de risque de développer un diabète gestationnel. Très peu de travaux ont toutefois analysé ce paramètre de façon indépendante. Les résultats des différentes études sont discordants et ne permettent pas d'affirmer l'existence d'une association indépendante entre la prise de poids maternelle et le diabète gestationnel. Cependant, il paraît licite de considérer qu'une prise de poids élevée peut refléter une situation globalement à risque.

Les données concernant le tabac ne sont pas en faveur d'une association avec le diabète gestationnel.

Les traitements par 17-OH progestérone (notamment pour la prise en charge d'une menace d'accouchement prématuré), les traitements par bêtamimétiques, les toxiques professionnels et le niveau socio-économique bien qu'évoqués, sont encore insuffisamment évalués et quantifiés pour être considérés comme associés au diabète gestationnel [9].

IV Physiologie et physiopathologie

Le métabolisme de la mère évolue au cours de la grossesse. Les modifications métaboliques qui apparaissent permettent d'assurer un apport nutritionnel et énergétique continu au fœtus malgré le caractère intermittent de la prise alimentaire. Elles sont adaptées aux besoins de la mère et de l'unité fœto-placentaire en croissance [47] et contribuent à favoriser :

- la mise en réserve du glycogène et des lipides lors du premier trimestre. L'anabolisme est alors favorisé.
- la mise à disposition des substrats (glucose, acides gras, acides aminés) pour l'enfant à partir du second trimestre de grossesse. Les mécanismes de catabolisme sont facilités.

IV.1 Les changements physiologiques au cours de la grossesse

IV.1.1 Le métabolisme de base du glucose

Le glucose est le principal nutriment acheminé au fœtus via le placenta, le métabolisme glucidique maternel doit par conséquent s'adapter pour assurer les apports nécessaires. Une insulino-résistance physiologique, progressive et réversible se met en place progressivement et s'associe à un hyperinsulinisme réactionnel. Ces mécanismes sont transitoires.

Dans les premières semaines de la grossesse, la sensibilité à l'insuline est légèrement augmentée, la sécrétion d'insuline se majore et la consommation périphérique du glucose est accrue. De ce fait, la glycémie à jeun maternelle diminue progressivement de 10 à 15% et atteint son nadir vers la 17^e semaine de gestation. L'aptitude au stockage est alors améliorée.

A partir du second trimestre, un état d'insulino-résistance modéré s'installe et se majore progressivement permettant d'augmenter la disponibilité des substrats énergétiques pour le fœtus, favorisant ainsi sa croissance [48]. Le métabolisme du glucose est donc altéré, la capacité de stockage diminue même si la sécrétion de l'insuline par le pancréas continue de s'accroître. En parallèle, la production hépatique de glucose augmente de manière importante en fin de grossesse [49] et l'utilisation périphérique du glucose par la mère diminue progressivement (pour atteindre -30 à -70% en fin de grossesse) permettant ainsi d'optimiser la disponibilité du glucose pour le fœtus.

Afin de bien comprendre les mécanismes complexes impliqués dans cette adaptation métabolique, nous étudierons dans un premier temps les données concernant l'insulinosécrétion chez la femme enceinte puis les mécanismes pouvant être à l'origine de l'insulinorésistance au cours de la grossesse normale.

IV.1.2 L'insulinosécrétion au cours de la grossesse

Au premier trimestre de grossesse, sous l'effet de l'imprégnation hormonale (hormones lactogènes, progestérone, œstrogènes), l'insulinosécrétion augmente. Il en résulte une légère augmentation de la réponse insulinaire au glucose sans qu'il n'y ait de majoration importante de l'insulinorésistance et donc une diminution modérée de la glycémie maternelle. L'insulinémie à jeun augmente progressivement au cours de la grossesse. Les taux sont multipliés par deux entre le premier et le troisième trimestre [50].

Après les repas, l'hyperinsulinisme permet la mise en réserve rapide des nutriments. Lors d'une charge orale en glucose, les insulinémies des femmes enceintes sont plus élevées qu'en dehors de la grossesse [51]. Après une hyperglycémie provoquée par voie intraveineuse, les profils de sécrétion d'insuline diffèrent également au cours d'une grossesse: le pic précoce de sécrétion d'insuline (figure 2) est augmenté chez la femme enceinte [52].

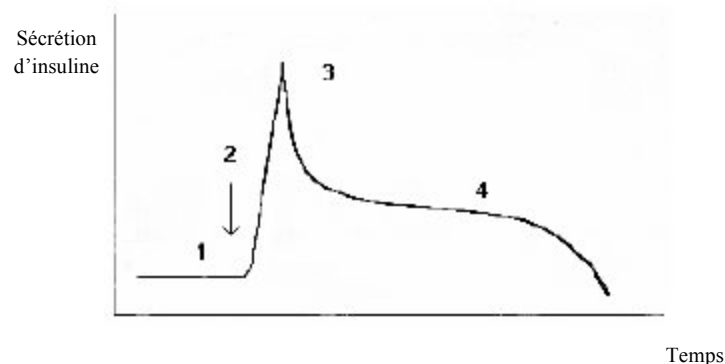


Figure 2 : Dynamique de l'insulinosécrétion en dehors de la grossesse chez la personne saine.

D'après [53].

- 1 : sécrétion basale (ou plateau)
- 2 : stimulation par glucose intraveineux
- 3 : pic précoce (sécrétion aiguë) ;
- 4 : seconde phase

Pour s'adapter à cette augmentation des besoins en insuline, les îlots de Langerhans subissent des modifications. Les études chez les rongeurs sont nombreuses et mettent en

évidence une augmentation de la masse cellulaire β de 3 à 5 fois [54] à laquelle s'associe une augmentation de la sécrétion d'insuline (entre 4 et 8 fois supérieure à la sécrétion d'insuline en dehors de la grossesse). Cette hyperplasie s'explique principalement par une réplication accrue des cellules β préexistantes [54], mais, certaines études ont également montré la formation de nouvelles cellules β à partir de cellules précurseurs ductales ou acineuses chez les souris gestantes [55]. Parallèlement à ce mécanisme de prolifération, le taux très faible d'apoptose et l'hypertrophie des cellules bêta existantes expliqueraient également cette augmentation de la sécrétion d'insuline.

Chez l'Homme, très peu d'études sont disponibles. Néanmoins, elles ont permis de rapporter des données morphologiques concernant la masse cellulaire β au cours de la grossesse. Les travaux de Van Assche *et al.* [56] ont montré, chez cinq femmes enceintes décédées au dernier trimestre de grossesse, un doublement de la masse des cellules β -pancréatiques comparativement à cinq femmes « témoins » de poids et d'âge semblables. L'étude de Butler *et al.* [57] a également observé une augmentation de la masse cellulaire β -pancréatique chez 18 femmes décédées au cours de leur grossesse en comparaison à 20 femmes non enceintes. Cette hyperplasie n'était alors pas associée à une augmentation de la prolifération, de la taille des cellules, ni à une modification des mécanismes d'apoptose mais à une augmentation du nombre de cellules ductales exprimant l'insuline. Cette néogénèse de cellules β à partir de cellules ductales pancréatiques serait à l'origine de l'expansion de cette masse cellulaire β au cours de la gestation humaine.

Bien que les données chez l'Homme et chez le rongeur soient discordantes, l'expansion compensatoire et physiologique de la masse cellulaire β est présente dans les deux populations même si ce phénomène est moins marqué chez l'Homme. Du fait du nombre d'études encore restreint chez l'être humain, les données concernant les mécanismes à l'origine de cette adaptation restent à confirmer.

Une étude danoise récente [58] a montré que la réponse post-prandiale de glucagon-like peptide-1 (GLP-1) au cours de la grossesse tendait à diminuer. Valsamakis *et al.* [59] ont observé une augmentation de la sécrétion à jeun de GLP-1 entre les second et troisième trimestres de la grossesse qui pourrait être impliquée dans les mécanismes de compensation de l'insulinorésistance induits par la grossesse. Les données sont encore peu nombreuses, toutefois, l'action des incrétines et en particulier du GLP-1 serait modifiée chez la femme enceinte.

La dégradation de l'insuline se fait essentiellement au niveau hépatique, la dégradation placentaire étant trop faible pour être prise en compte. Chez la femme enceinte, on observe une réduction de l'extraction insulinaire hépatique. Cette donnée est également considérée comme un phénomène d'adaptation à l'insulinorésistance permettant d'augmenter la disponibilité de l'insuline en périphérie [53].

Par ailleurs, la mise en place progressive de cet hyperinsulinisme au cours du premier trimestre de grossesse favorise la lipogenèse et donc le stockage des graisses.

Enfin, notons que le placenta étant imperméable à l'insuline, la production fœtale de cette hormone débute très tôt lors de la gestation, autour de la 14^e semaine. Cette hormone assure un rôle de facteur de croissance pour le fœtus.

L'hyperinsulinisme est donc réactionnel, réversible et prédomine en situation post-prandiale. Il permet le maintien d'une glycémie normale.

IV.1.3 L'insulinorésistance au cours de la grossesse

L'insulinorésistance au cours de la grossesse est un mécanisme physiologique, progressif et réversible. Elle s'installe à partir du second trimestre. Au niveau hépatique et musculaire, elle permet l'épargne du glucose qui sera alors davantage disponible pour le fœtus. Parallèlement, l'insulinorésistance périphérique induit une lipolyse facilitant également la disponibilité des acides gras pour le fœtus.

Un certain nombre d'études s'est intéressé à l'évolution de la sensibilité à l'insuline au cours de la grossesse. La réduction de l'insulinosensibilité est observée dès la 14^e semaine de gestation [48] pour atteindre entre -50 et -60% au troisième trimestre.

Si l'implication des facteurs hormonaux dans la modulation insulinaire au cours de la grossesse est aujourd'hui bien connue, d'autres mécanismes interviennent dans le développement de cette insulinorésistance mais sont encore mal définis.

IV.1.3.1 Rôle du récepteur à l'insuline

Modification de la liaison de l'insuline à son récepteur

Les études concernant l'implication de la liaison de l'insuline à son récepteur dans les mécanismes d'insulinorésistance pendant la grossesse sont contradictoires. Certaines d'entre elles ont montré que cette liaison était diminuée [60], d'autres qu'elle était inchangée ou augmentée [61].

Cette liaison est soumise aux variations hormonales au niveau de l'adipocyte notamment : l'œstradiol accroît cette liaison, la progestérone pourrait l'augmenter ou la diminuer et la prolactine la diminue [62].

Toutefois, les troubles de l'affinité de l'insuline pour son récepteur ne semblent pas permettre d'expliquer les mécanismes de l'insulinorésistance.

Anomalies post-récepteur

Le récepteur à l'insuline possède une activité tyrosine kinase au niveau de ses deux sous-unités transmembranaires. La liaison de l'insuline à son récepteur stimule l'activité tyrosine kinase intrinsèque permettant l'activation de cascades de signaux intracellulaires [63] (figure 3).

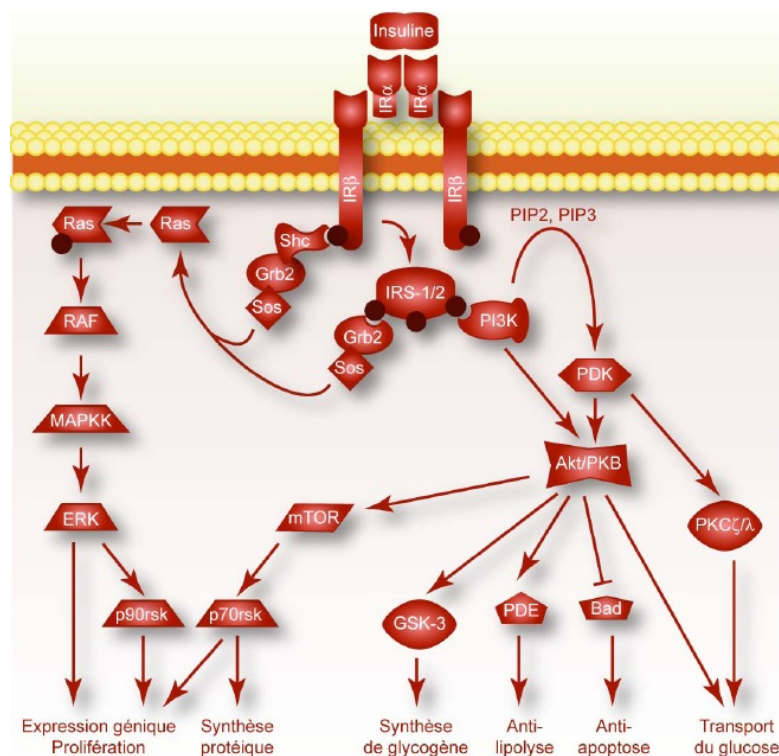


Figure 3 : les principales voies de signalisations initiées par l'insuline. D'après [64].

Des études réalisées chez le rat ont mis en évidence une diminution de l'activité tyrosine kinase du récepteur à l'insuline dans le foie au cours de la gestation. Chez l'Homme, Friedman *et al.* [65] ont rapporté une diminution de cette enzyme au niveau de muscle squelettique chez des femmes enceintes obèses (comparativement à des femmes non enceintes, appariées sur l'IMC).

Une diminution de l'expression d'IRS1 dans le foie et le muscle de rats en cours de gestation a été mise en évidence et serait à l'origine d'une réduction de l'association entre IRS1 et la PI3-kinase [66]. La phosphorylation d'IRS1 y serait également réduite. Chez l'Homme, l'étude de Yamashita *et al.* [67] a mis en évidence une diminution du taux d'IRS1 de 22% dans le muscle squelettique au cours de la grossesse.

Les différents travaux s'accordent davantage sur un mécanisme post-récepteur.

IV.1.3.2 Anomalies de l'action périphérique de l'insuline

Une possible anomalie au niveau du transport du glucose a été évoquée. Une diminution significative de la concentration du transporteur de glucose insulino-dépendant GLUT4, a été mise en évidence dans l'étude d'Okuna *et al.* [68], dans le tissu adipeux des femmes enceintes comparativement à des femmes non-enceintes.

Concernant l'action hépatocytaire, la stimulation par l'insuline de la pénétration du glucose dans l'hépatocyte n'est pas différente chez le rat en cours de gestation ou non [69]. Toutefois, une étude réalisée chez le lapin en cours de gestation met en évidence une diminution de l'effet inhibiteur de l'insuline sur la production hépatique de glucose par rapport au lapin non gestant [70]. Ces données n'ont néanmoins pas été confirmées chez l'Homme.

Enfin, au niveau musculaire, il y aurait une diminution de la glycolyse dans le tissu musculaire de la femme enceinte par diminution de l'activité de kinases [71].

IV.1.3.3 Autres facteurs favorisant l'insulinorésistance

Les hormones maternelles

La production des hormones au cours de la grossesse débute avec l'implantation du trophoblaste (figure 4).

Les hormones lactogènes (prolactine, hormone lactogène placentaire et hormone chorionique somatotrope) sont considérées comme des facteurs dominants dans la mise en place de l'insulinorésistance maternelle [72]. Des essais cliniques ont montré que des taux sériques de prolactine élevés ou des infusions d'hormone lactogène placentaire chez l'humain conduisent à un état de résistance à l'insuline et à une hyperinsulinémie [62].

Les œstrogènes sont également augmentés chez la femme enceinte. Ils proviennent à la fois de la sécrétion placentaire et de l'aromatisation des androgènes du fœtus. Ils s'élèvent à

partir du 35^e jour de gestation. La nature de l'implication des œstrogènes est discutée. Les effets seraient toutefois minimes.

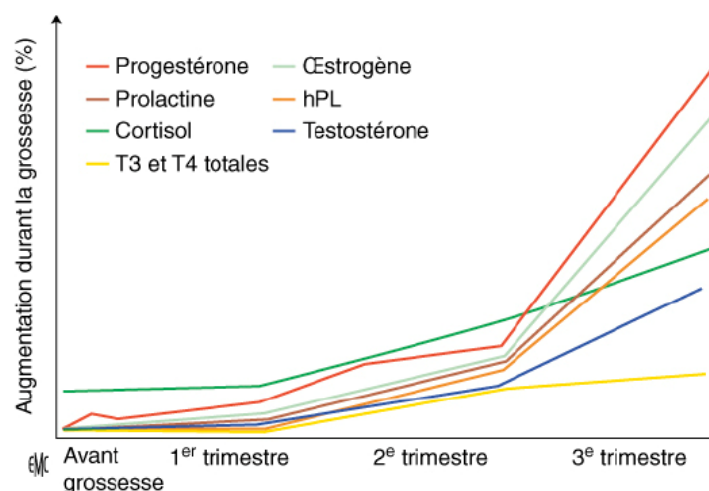


Figure 4 : Les modifications hormonales influençant l'équilibre glycémique pendant la grossesse. D'après [73].

La progestérone dont la concentration s'élève au soixante-cinquième jour de la grossesse a un effet direct sur le métabolisme glucidique. Elle est à l'origine d'une diminution de la tolérance au glucose en réduisant la capacité de l'insuline à inhiber la production hépatique de glucose [74].

Le cortisol qui est l'hormone la plus diabétogène, voit sa concentration augmenter pendant la grossesse. En fin de grossesse, la cortisolémie est deux fois et demie plus élevée qu'avant.

Les adipokines

La leptine est une hormone satiétogène produite par le tissu adipeux. Cependant, au cours de la grossesse, de nombreux travaux ont suggéré une production placentaire dominante [75] avec une augmentation de la leptinémie d'environ 30% au premier trimestre même avant toute prise pondérale. Toutefois, malgré cette élévation des taux plasmatiques de leptine, la prise alimentaire augmente également. Un état de résistance à la leptine pourrait s'installer pendant la grossesse. Des travaux réalisés chez des rats en gestation ont mis en évidence une diminution d'expression des récepteurs à la leptine au niveau du noyau hypothalamique ventromédian, siège de régulation de la satiété [76]. Cette résistance centrale participerait à la mise en place de l'insulinorésistance.

Bien que le mécanisme exact soit discuté, les études s'accordent quant à la perte d'action de l'adiponectine pendant la grossesse à l'origine d'une régulation négative de l'insuline sur son récepteur favorisant ainsi la résistance à l'insuline [77].

Enfin, la résistine dont les taux augmentent à partir du second trimestre de grossesse pourrait constituer un autre facteur impliqué dans l'installation de l'insulinorésistance [77].

Les cytokines

Plus récemment, le rôle du TNF- α , Tumor Necrosis Factor, dans l'instauration de l'insulinorésistance a été évoqué. La sécrétion de cette cytokine pro-inflammatoire pendant la grossesse provient des adipocytes et plus majoritairement du placenta. L'augmentation des niveaux circulants de TNF- α chez les femmes enceintes pourrait être un facteur déterminant dans la mise en place de la résistance à l'insuline notamment par son effet répresseur sur la sécrétion et l'expression de l'adiponectine. Kirwan *et al.* [78] ont montré qu'il existait, au troisième trimestre de grossesse, une corrélation négative entre les taux circulants de TNF- α et la sensibilité à l'insuline. Il participerait également à l'altération de la voie de signalisation insulinique intracellulaire dans les tissus cibles périphériques par le biais d'une diminution de la phosphorylation des molécules IRS. Enfin, il exerce un rôle inhibiteur de translocation de la protéine de transport du glucose GLUT4 [63].

IV.2 Physiopathologie du diabète gestationnel

Le diabète gestationnel résulte de deux facteurs : une insulinorésistance accentuée pouvant même préexister à la grossesse et une sécrétion insulinique réactionnelle insuffisante. Cette dernière serait l'élément majeur du déclenchement de cette pathologie.

IV.2.1 Les modifications de la sensibilité à l'insuline

Comme nous venons de l'étudier, la sensibilité à l'insuline est diminuée au cours de la grossesse normale. Au cours du diabète gestationnel, l'insulinorésistance apparaît un peu plus rapidement qu'au cours d'une grossesse normale mais n'est pas plus importante en fin de grossesse [79] que lors d'une grossesse sans diabète.

Les études de Buchanan *et al.* [79] et de Catalano *et al.* [80] ont observé une diminution de l'insulinosensibilité dans les mêmes proportions chez des femmes enceintes avec une tolérance glucidique normale et chez celles présentant un diabète gestationnel. Toutefois dans la seconde étude, la consommation de glucose par le muscle et l'insulinosensibilité au niveau hépatique étaient légèrement diminuées, en fin de grossesse, dans le groupe de femmes

présentant un diabète gestationnel. Pour certains auteurs, la diminution de l'insulinosensibilité ne serait pas significativement différente chez les femmes enceintes présentant un diabète gestationnel ou non.

D'autres auteurs ont montré des résultats différents. Kautsky-Willer *et al.* [81] ont mis en évidence une différence significative ($p < 0,05$) entre la réduction de l'insulinosensibilité chez les patientes présentant un diabète gestationnel (réduction de 84% par rapport à un groupe de femmes minces non enceintes) et la réduction de cette insulinosensibilité chez les patientes enceintes ne présentant pas de diabète gestationnel (réduction de 66%).

Certaines études ont observé, chez des patients insulino-résistants, une surexpression de la différenciation de la glycoprotéine PC-1. Cette glycoprotéine inhiberait l'activité tyrosine kinase du récepteur à l'insuline, *in vitro* [82]. Or, au cours de la grossesse, le taux de PC-1 dans le muscle squelettique est significativement plus élevé que chez la femme non enceinte. Une étude a mis en évidence un contenu en PC-1 augmenté de 63% dans le groupe de patientes présentant un diabète gestationnel comparativement aux patientes enceintes non diabétiques et de 206% lorsque l'on compare ces taux chez les patientes non enceintes [83]. Ces différences étaient significatives. Cette glycoprotéine pourrait donc contribuer à l'augmentation de l'insulino-résistance par l'intermédiaire d'une diminution de l'activité tyrosine kinase du récepteur à l'insuline.

Comme nous l'avons vu, au niveau musculaire, les taux d'IRS1 étaient diminués de 22% en fin de grossesse, cette diminution passait à 44% en cas de diabète gestationnel [67].

Garvey *et al.* [84] ont montré une réduction du contenu cellulaire en transporteur du glucose GLUT4 en cas de diabète gestationnel avec notamment des perturbations de la translocation de ces transporteurs vers la membrane cytoplasmique. Ces données sont confirmées par d'autres études [68].

Si la résistance à l'insuline est plus prononcée chez les patientes présentant un diabète gestationnel, c'est l'incapacité des mécanismes compensatoires (c'est-à-dire l'hypersécrétion insulinaire réactionnelle) à s'adapter à l'insulino-résistance de la grossesse qui serait davantage responsable du développement de la maladie.

IV.2.2 L'insulinosécrétion

La déficience des mécanismes compensatoires à l'insulinorésistance induite par la grossesse est à l'origine d'un défaut d'ajustement de la sécrétion insulinique et donc d'un diabète gestationnel.

Les études concernant les anomalies de l'insulinosécrétion sont contradictoires, certaines ont montré une diminution de l'insulinémie à jeun, d'autres une augmentation [53].

Toutefois, il existerait des différences significatives dans la dynamique de l'insulinosécrétion. Dans l'étude de Bowes *et al.* [52], la première phase de sécrétion insulinique après une hyperglycémie provoquée par voie intraveineuse, est moins élevée en cas de diabète gestationnel que lors d'une grossesse normale. Cette différence porte également de façon moins significative sur la seconde phase [79]. Une diminution de la sensibilité des cellules β au glucose en serait à l'origine [81].

Après une hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO), les patientes présentant un diabète gestationnel ont un pic plasmatique d'insuline retardé par rapport aux patientes n'ayant pas de diabète gestationnel [85]. Lenconi *et al.* [86], confirment la diminution du pic précoce de sécrétion d'insuline lors de l'HGPO mais montre également une réduction de la sécrétion de GLP1 chez les femmes présentant un diabète gestationnel par rapport aux femmes ayant une tolérance glucidique normale. Dans l'étude de Bonde *et al.* [58], la diminution de la sécrétion de GLP1 en post-prandial était plus prononcée et significative chez les patientes qui développaient un diabète gestationnel.

Par ailleurs, une mutation du gène de la glucokinase, enzyme exprimée dans les cellules β et dans les hépatocytes, impliquée dans les mécanismes d'insulinosécrétion, est retrouvée, dans certaines études, chez les femmes présentant un diabète gestationnel. Cette association est toutefois inconstante [51].

D'autres travaux ont montré une élévation de la pro-insulinémie chez les femmes enceintes présentant un diabète gestationnel [51]. Il est supposé qu'il existerait une diminution de la maturation de la pro-insuline. Ce facteur serait prédictif de la détérioration de l'équilibre glycémique en fin de grossesse.

Enfin, ce défaut de sécrétion d'insuline est lié à l'incapacité des cellules β à s'accroître en nombre et à sécréter davantage d'insuline [80].

Cette incapacité à compenser l'insulinorésistance reflète des altérations intrinsèques aux cellules β . Or, dans le diabète gestationnel comme dans le diabète de type 2, l'intolérance au glucose se développe dès que la sécrétion d'insuline par les cellules β n'est plus suffisante pour compenser l'insulinorésistance [87]. Pour cette raison, de nombreux auteurs considèrent que le diabète gestationnel représente une étape précoce de l'histoire naturelle du diabète de type 2 [88].

V Dépistage et diagnostic

L'intérêt et la méthode de dépistage du diabète gestationnel sont débattus depuis de nombreuses années et sont à ce jour, toujours au cœur des débats que ce soit dans le milieu diabétologique, obstétrical ou pédiatrique. En effet, jusqu'à 2010 et la proposition de consensus international par l'IADPSG [1], il n'existait aucune recommandation internationale sur les stratégies de dépistage et de diagnostic du diabète gestationnel expliquant des stratégies très hétérogènes au niveau international et en France. En 2010, le groupe d'experts international de l'IADPSG a proposé, à partir des résultats de l'étude HAPO [89], un consensus international sur les modalités de dépistage et de diagnostic du diabète gestationnel. De cette publication, des recommandations françaises ont été émises conjointement par la Société Francophone du Diabète (SFD), le Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français (CGNOF) et la Société Française de Périnatalogie et de Néonatalogie (SFPN) [2].

V.1 Historique et évolution des seuils diagnostiques

Les premiers critères diagnostiques du diabète gestationnel ont été définis par O'Sullivan et Mahan en 1964, à partir de travaux réalisés dans les années 50, en fonction du risque maternel d'évoluer vers un diabète de type 2 [90]. Ils reposaient sur les mesures de la glycémie à jeun (GAJ), à 1 heure et à 2 heures après une charge glycémique orale de 100 g de glucose (HGPO 100 g). Le diagnostic était posé en présence d'au moins 2 valeurs égales ou supérieures aux valeurs seuils. Ces valeurs étaient définies à partir de travaux réalisés sur 2 cohortes de femmes, l'une ayant permis de calculer des glycémies moyennes au cours de la grossesse, l'autre cohorte suivie jusqu'à 8 ans après l'accouchement et au sein de laquelle la proportion de femmes qui développait un diabète avait été calculée rétrospectivement. Le choix de prendre 2 valeurs anormales à l'HGPO permettait de limiter les erreurs de laboratoire possibles. Cette stratégie n'a jamais été évaluée.

Pour prendre en compte l'évolution des méthodes de mesure de la glycémie sur sang plasmatique et non plus sur sang total comme dans l'étude de O'Sullivan et Mahan, les valeurs seuils ont été converties par le National Diabetes Data Group (NDDG) en 1979. Un facteur correctif de 14% était alors appliqué [91].

Puis, en 1982, Carpenter et Coustan [92] ont constaté qu'en plus de l'utilisation du plasma plutôt que le sang total, les techniques de dosage avaient aussi évolué. Ainsi, la méthode utilisée par O'Sullivan et Mahan surestimait la glycémie moyenne de 0,05 g/l car elle mesurait également des substances autres que le glucose. L'utilisation de techniques enzymatiques de dosage, notamment la méthode de la glucose oxydase, permettait de réduire ce biais. Carpenter et Coustan ont alors présenté une conversion des critères de O'Sullivan et Mahan, différente de celle proposée par le NDDG, consistant d'abord en une soustraction de 0,05 g/l (0,28 mmol/l) puis un facteur correctif de + 14%.

Tableau 1: Seuils glycémiques pour le diagnostic de diabète gestationnel à partir d'un test de charge orale à 100 g de glucose (au moins 2 valeurs anormales pour porter le diagnostic)

Glycémies	O'Sullivan et Mahan (1964) [90]	Conversion par le NDDG (1979) [91] (valeurs arrondies)	Carpenter et Coustan (1982) [92] (valeurs arrondies)
	Sang total	Plasma	Plasma
A jeun (g/l)	0,90	1,05	0,95
(mmol/l)	5,0	5,8	5,3
A 1 heure (g/l)	1,65	1,90	1,80
(mmol/l)	9,2	10,6	10,0
A 2 heures (g/l)	1,43 (1,45*)	1,65	1,55
(mmol/l)	8,1	9,2	8,6
A 3 heures (g/l)	1,27 (1,25*)	1,45	1,40
(mmol/l)	6,9	8,1	7,8

* valeurs arrondies par O'Sullivan pour être plus facilement mémorisées

Les critères NDDG et de Carpenter et Coustan étaient utilisés jusqu'à la mise en application des recommandations de l'IADPSG de façon variable selon les publications et correspondaient alors aux « gold standards » pour le diagnostic du diabète gestationnel pour l'HGPO 100 g. Les critères de Carpenter et Coustan étant plus bas, ils conduisaient à des chiffres de prévalence plus élevés que les critères NDDG.

Puis l'OMS [35] a recommandé un dépistage par une charge de glucose orale à 75 g (HGPO 75 g) avec mesure de la GAJ et à 2 heures post-charge. Les seuils préconisés par l'OMS étaient ceux définissant dans la population générale le DT2 et l'intolérance au glucose

à savoir une GAJ supérieure ou égale à 1,26 g/l (7 mmol/l) et/ou une glycémie 2 heures post-charge supérieure à 1,40 g/l (7,8 mmol/l). Il est important de noter que ces seuils sont initialement définis pour la population générale et sont basés sur le risque de survenue de complications micro- et macrovasculaires. En 1998, le 4^e Workshop international [8] a recommandé d'utiliser soit les critères de Carpenter et Coustan, soit les critères de l'OMS.

Le caractère systématique ou ciblé du dépistage du diabète gestationnel était très controversé. En l'absence de consensus international sur les stratégies de dépistage, les outils diagnostiques et les seuils à utiliser il y avait une grande hétérogénéité des recommandations. Entre 1995 et 2010, on dénombrait jusqu'à 11 recommandations internationales avec 7 seuils différents proposés pour l'HGPO à 75 g et 2 pour l'HGPO à 100 g. En dehors de valeurs seuils préconisées par l'OMS, les seuils retenus par les autres recommandations étaient tous issus de l'étude initiale de O'Sullivan et Mahan.

Contrairement à l'ADA qui recommandait depuis 1997 un dépistage sélectif, l'United States Preventive Services Task Forces [93] conclut en 2003 que les données de la littérature étaient de qualité insuffisante pour élaborer des recommandations quant au dépistage ou au traitement du diabète gestationnel. Dans son rapport de synthèse publié en 2005 [94], la Haute Autorité de Santé (HAS) se rapproche de cette position et conclut que les données de la littérature scientifique ne permettent pas de se prononcer sur la meilleure stratégie de dépistage et de diagnostic du diabète gestationnel, ni sur les modalités de réalisation et préconise d'attendre des données supplémentaires notamment d'études sur les seuils diagnostiques pertinents en fonction du risque materno-fœtal à court terme.

En 2007, le 5^e Workshop international [95] n'émet pas de nouvelles recommandations dans l'attente des résultats de l'étude HAPO qui devait définir le niveau d'hyperglycémie associé aux complications périnatales.

V.2 Les différentes stratégies de dépistage avant 2010

Deux méthodes de dépistage pouvaient être utilisées. La première méthode proposée par l'OMS, méthode dite en un temps, consistait en la réalisation d'une HGPO à 75 g de glucose. La seconde méthode, dite en deux temps, était basée sur la réalisation d'un test de dépistage à 50 g de glucose (dit test de O'Sullivan) suivi, pour la population dépistée positive, d'une HGPO à 100 g de glucose.

V.2.1 La méthode en un temps

Cette méthode était recommandée par l'OMS. Il s'agissait du test standard, identique à celui utilisé en dehors de la grossesse.

Le test de charge glucidique était alors réalisé le matin, après un jeun nocturne de 8 à 14 heures pendant lequel seule l'eau pouvait être consommée. L'alimentation des 3 derniers jours et l'activité physique devaient être habituelles. Après un prélèvement à jeun, le sujet devait absorber 75 g de glucose anhydrique dans 250 à 300 ml d'eau en moins de 5 minutes. La glycémie était mesurée à jeun et 2 heures après le début du test. Une seule valeur pathologique était requise pour porter le diagnostic de diabète gestationnel soit une glycémie à jeun supérieure ou égale à 1,26 g/l (7 mmol/l) et/ou une glycémie à 2 heures post-charge supérieure ou égale à 1,40 g/l (7,8 mmol/l).

Ces seuils ont été remis en question par plusieurs auteurs notamment concernant la GAJ, trop élevée, selon certains, pour la situation particulière de la grossesse.

V.2.2 La méthode en deux temps

En France, le Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français (CGNOF) et l'Association de Langue Française pour l'Etude du Diabète et des Maladies métaboliques (ALFEDIAM) ont publié, en 1996 [96], des recommandations préconisant un dépistage systématique du diabète gestationnel entre la 24^e et la 28^e semaine d'aménorrhée (SA). En présence d'un ou plusieurs facteurs de risque, le risque de diabète gestationnel était considéré comme plus élevé. Il était alors recommandé de réaliser ce dépistage au premier trimestre de grossesse, dès la première visite. En cas de test négatif, un nouveau dépistage était effectué entre 24 et 28 SA voire vers 30-32 SA. Les facteurs de risque retenus étaient les suivants :

- $IMC \geq 27 \text{ kg/m}^2$
- glycosurie
- antécédents de diabète gestationnel, d'enfant mort-né ou de macrosomie (poids fœtal $\geq 4100\text{g}$)
- antécédents familiaux de diabète
- âge ≥ 35 ans

V.2.2.1 Test de O'Sullivan

Cette stratégie reposait dans un premier temps sur la réalisation d'un test de charge orale à 50 g de glucose, appelé « test de O'Sullivan », indépendamment de l'heure du repas ou du moment de la journée. La glycémie était dosée 1 heure après la charge orale.

Le seuil diagnostique de ce test variait selon les équipes entre 1,30 g/l et 1,40 g/l. En prenant un seuil à 1,30 g/l, la sensibilité de test était de 90%, elle n'était plus que de 80% avec un seuil à 1,40 g/l. En France, le seuil 1,30 g/l était recommandé ce qui, pour de nombreux auteurs, ne semblait pas adapté en raison de la faible prévalence du diabète gestationnel dans notre population.

La démarche était la suivante :

- Glycémie strictement inférieure à 1,30 g/l : pas de trouble du métabolisme glucidique pendant la grossesse.
- Glycémie supérieure ou égale à 1,30 g/l : le test est positif et une HGPO à 100 g doit être réalisée.
- Glycémie supérieure à 2 g/l : le diagnostic de diabète gestationnel est posé, l'HGPO n'est pas nécessaire.

V.2.2.2 HGPO à 100 grammes

Pour les patientes dont le test de O'Sullivan était positif, c'est-à-dire ayant une glycémie comprise entre 1,30 et 1,99 g/l après la charge orale de 50 g de glucose, une HGPO était réalisée. Pour une prise en charge optimale, le délai entre les deux examens ne devait pas dépasser 7 jours.

Ce test consistait en la prise d'une charge orale de 100 g de glucose chez une patiente à jeun avec dosage des glycémies à jeun, à 1 heure, à 2 heures et à 3 heures. Le diagnostic était retenu en présence d'au moins 2 valeurs de glycémie supérieures ou égales aux seuils retenus. En France, les seuils utilisés étaient les critères de Carpenter et Coustan à savoir 0,95 g/l (5,3 mmol/l) à jeun, 1,80 g/l (10,1 mmol/l) à 1 heure, 1,55 g/l (8,7 mmol/l) à 2 heures et 1,40 g/l (7,8 mmol/l) à 3 heures.

En pratique, la méthode de diagnostic en 2 temps était souvent à l'origine d'un dépistage tardif en moyenne à 30 SA avec une latence moyenne de 3 semaines entre les 2 étapes de cette méthode, les extrêmes allant même de 1 à 84 jours [97]. Ainsi, 49% des diagnostics étaient posés au delà de la 28^e semaine de grossesse.

Jusqu'à peu, ces 2 stratégies diagnostiques, chacune controversée, pouvaient être utilisées pour dépister le diabète gestationnel.

V.3 L'étude HAPO

L'objectif de l'étude HAPO [89] initiée en 2002 était de déterminer le seuil glycémique associé aux complications materno-fœtales du diabète gestationnel. Cette étude prospective, multicentrique, internationale (15 centres dans 9 pays différents) a permis de recruter 28562 femmes, de plus de 18 ans, présentant une grossesse unique. Ces femmes ont bénéficié d'un dépistage systématique entre 24 et 32 semaines de gestation par réalisation d'une HGPO à 75 g de glucose en un temps avec mesure de la glycémie à jeun, à 1h et à 2h post-charge. Lorsque la glycémie à jeun était supérieure à 1,05 g/l ou la glycémie à 2h post-charge supérieure à 2,00 g/l, les patientes étaient exclues car considérées comme ayant un diabète gestationnel et bénéficiaient d'une prise en charge thérapeutique.

Les principaux critères de jugement étaient les suivants :

- le taux de césarienne
- la macrosomie fœtale (définie par un poids de naissance supérieur au 90^e percentile pour l'âge gestationnel)
- le taux d'hyperinsulinisme fœtal (reflété par le dosage du peptide C au cordon) au dessus du 90^e percentile
- le taux d'hypoglycémie néonatale clinique

Les critères secondaires étaient un accouchement avant 37 semaines de gestation, une dystocie des épaules ou un traumatisme à la naissance, un séjour en réanimation, une hyperbilirubinémie chez le nouveau né, une pré-éclampsie.

Cette étude a mis en évidence un lien entre la glycémie à jeun et les critères de jugement principaux (en dehors de l'hypoglycémie clinique néonatale) et secondaires (à l'exception de l'hyperbilirubinémie et du séjour en réanimation). Les glycémies à 1h et à 2h étaient indépendamment liées à tous les critères principaux et secondaires (figure 5).

Elle a donc confirmé qu'il existait une relation linéaire et continue entre le niveau glycémique maternel et la morbidité materno-fœtale. Il y a donc un continuum sans seuil évident discriminant entre le « normal » et le « pathologique », d'où la difficulté de définition de seuils diagnostiques pour le diabète gestationnel.

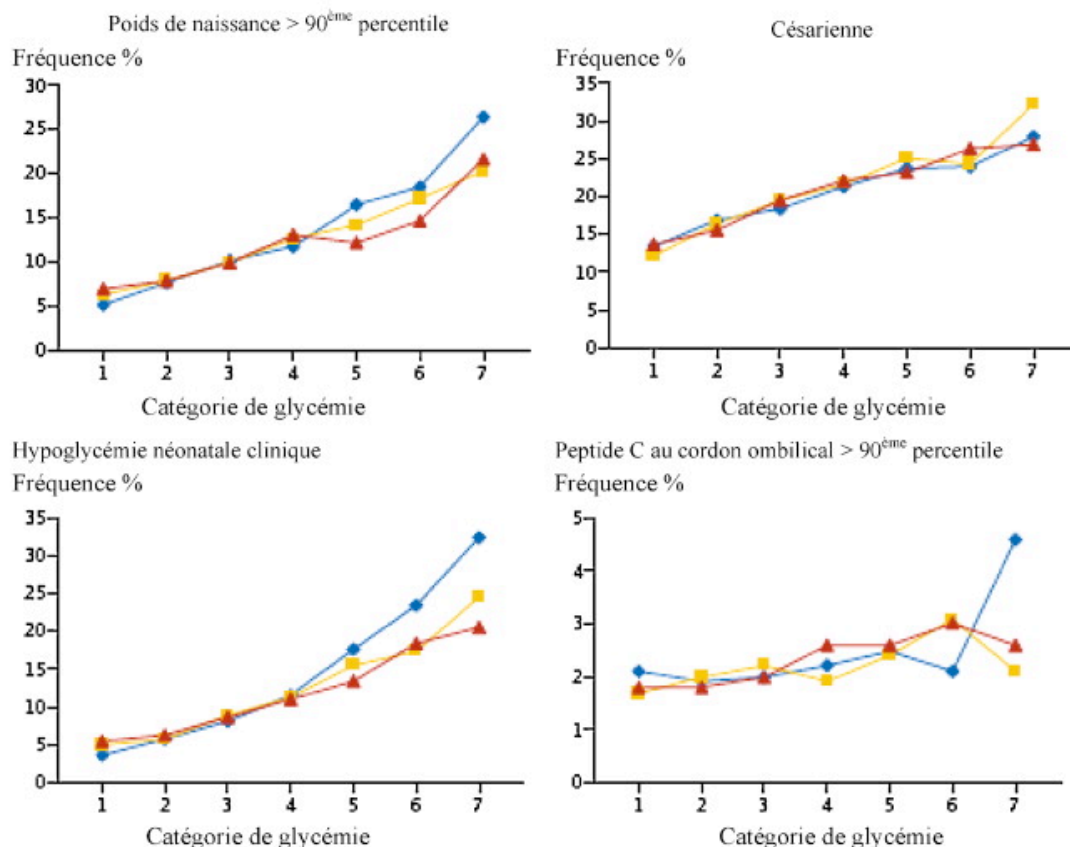


Figure 5 : Relation entre glycémie maternelle et morbidité materno-fœtale d'après l'étude HAPO [98].

- : Glycémies à jeun de $< 0,75$ g/l à ≥ 1 g/l par palier de 0,05 g/l.
- : Glycémies à 1 heure de $\leq 1,05$ g/l à $\geq 2,12$ g/l par palier de 0,20 g/l.
- ▲— : Glycémies à 2 heures de $\leq 0,9$ g/l à $\geq 1,78$ g/l par palier de 0,18 g/l.

V.4 Les nouvelles recommandations

V.4.1 Le consensus international de l'IADPSG

En 2010, suite à l'étude HAPO, un consensus international sur les modalités de dépistage et les critères diagnostiques du diabète gestationnel a été proposé par un groupe d'experts internationaux de l'IADPSG [1]. Ce consensus a été le résultat d'une réflexion menée conjointement par 225 médecins originaires de 40 pays différents.

Les critères retenus pour déterminer les seuils diagnostiques de diabète gestationnel étaient l'existence d'une macrosomie fœtale, c'est-à-dire un poids de naissance supérieur au 90^e percentile pour l'âge gestationnel, un peptide C au cordon supérieur au 90^e percentile

témoignant d'un hyperinsulinisme fœtal ainsi qu'un pourcentage de masse grasse du nouveau-né au 90^e percentile [99].

Afin de déterminer les nouvelles valeurs seuils, l'IADPSG a défini comme valeurs glycémiques de référence les valeurs moyennes de la glycémie à jeun (0,81 g/L ou 4,5 mmol/L), de la glycémie à une heure (1,34 g/L ou 7,4 mmol/L) et de la glycémie à deux heures (1,11 g/L ou 6,2 mmol/L) comme notifiées dans l'étude HAPO. Puis, les calculs ont été fait pour un OR à 1,5 et 2. Dans le premier cas, la prévalence du diabète gestationnel était de 25 %, dans le second cas, elle était de 8,8 % ce qui diminuait nettement la sensibilité du test de dépistage. Finalement, le seuil de risque pour un OR à 1,75 a été retenu.

Ainsi, pour obtenir un OR à 1,75 pour les risques choisis, il fallait augmenter la glycémie à jeun de 0,6 mmol/L, la glycémie à une heure de 2,6 mmol/L et la glycémie à deux heures de 2,3 mmol/L. C'est ainsi que les nouvelles valeurs seuils pour le diagnostic de diabète gestationnel ont été définies par l'IADPSG.

Tableau 2: Nouvelles valeurs seuils pour le diagnostic de diabète gestationnel après une charge orale de 75 g de glucose définies par l'IADPSG

	Valeurs seuils (mmol/L)	Valeurs seuils (g/L)
Glycémie à jeun	5,1	0,92
Glycémie à 1 heure	10	1,80
Glycémie à 2 heures	8,5	1,53

Une seule valeur anormale suffit à poser le diagnostic.

L'IADPSG recommande le dépistage suivant :

- au premier trimestre

Un diabète préexistant doit être recherché par réalisation d'une glycémie à jeun ou d'une hémoglobine glyquée (HbA1c). En effet, il paraît extrêmement important de repérer ces patientes le plus tôt possible car nous sommes dans ce cas dans une situation de diabète pré-gestationnel. On sait que dans cette situation, la morbidité materno-fœtale est alors importante, en particulier en ce qui concerne le risque de malformations congénitales dues à l'hyperglycémie maternelle lors de l'embryogénèse et de l'organogénèse ainsi que le risque de complications du diabète pour la mère (rétinopathie, néphropathie). Les femmes présentant

une glycémie à jeun supérieure ou égale à 1,26 g/l ou une HbA1c supérieure ou égale à 6,5 % sont considérées comme ayant un diabète préexistant. Les patientes présentant une glycémie non à jeun supérieure ou égale à 2 g/l doivent bénéficier d'un test de confirmation par mesure de la glycémie à jeun.

Si la glycémie à jeun au premier trimestre est supérieure ou égale à 0,92 g/l mais inférieure à 1,26 g/l, la patiente est considérée comme ayant un diabète gestationnel et doit bénéficier d'une prise en charge précoce.

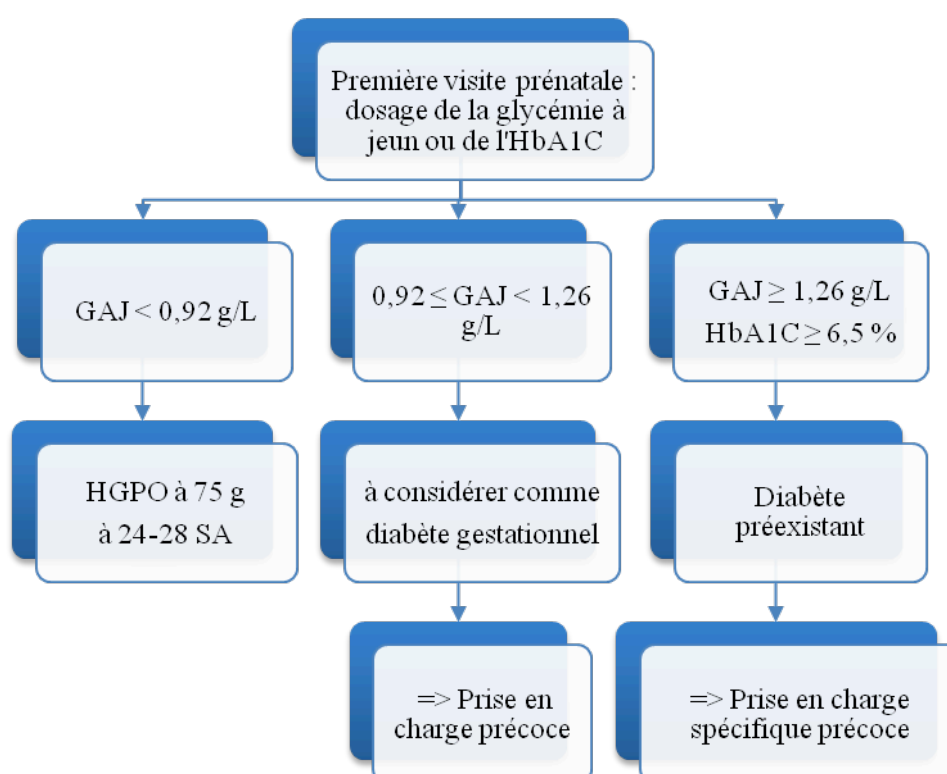


Figure 6 : Stratégie de dépistage du diabète gestationnel proposée par l'IADPSG

- Entre 24 et 28 SA

Seules les patients ayant une glycémie à jeun au premier trimestre inférieure à 0,92 g/l bénéficieront d'une HGPO à 75 g de glucose entre 24 et 28 SA. Une seule valeur pathologique suffit à poser le diagnostic de diabète gestationnel. Les valeurs seuils sont celles définies dans le tableau 2.

Au cours de ce consensus, il a été laissé libre choix à chaque pays d'opter soit pour un dépistage systématique soit pour un dépistage sur facteurs de risque. Il est alors conseillé

d'adapter le mode de dépistage à la prévalence du diabète gestationnel dans la population choisie.

V.4.2 Les recommandations françaises [2]

De cette publication de l'IADPSG, le CNGOF, la SFD et la SFPN ont émis, en 2010 des recommandations françaises [2]. La stratégie de dépistage proposée est un dépistage ciblé sur facteurs de risque. Les facteurs de risque retenus sont les suivants :

- un âge maternel supérieur ou égal à 35 ans
- un IMC supérieur ou égal à 25 kg/m^2
- un antécédent de macrosomie
- un antécédent de diabète gestationnel
- un antécédent de diabète chez au moins un apparenté au premier degré

Il a été précisé qu'en l'absence de facteur de risque, le bénéfice et le rapport coût/efficacité restent à évaluer. Il n'y a donc pas d'arguments suffisants en faveur d'un dépistage systématique. La décision de dépister ou de ne pas dépister le diabète gestationnel doit, dans tous les cas, faire l'objet d'une évaluation et d'une information individuelle. Le groupe d'experts français a considéré que les critères diagnostiques proposés par l'IADPSG pouvaient être utilisés comme critères diagnostiques du diabète gestationnel.

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

- Au premier trimestre

Il est recommandé de réaliser une glycémie à jeun. Estimant qu'entre 8 et 15% de la proportion de diabète gestationnel sont en fait des diabètes de type 2, ce dernier doit être recherché. La mesure de l'HbA1c comme méthode diagnostique n'est pas recommandée en France.

- Entre 24 et 28 SA

Chez les patientes non diagnostiquées au premier trimestre, la dépistage doit être réalisé par une HGPO entre 24 et 28 SA, période à partir de laquelle la tolérance au glucose se détériore. Il existait jusqu'alors deux méthodes diagnostiques. L'étude HAPO a apporté des informations sur la relation entre morbidité materno-fœtale et niveaux glycémiques de l'HGPO avec 75 g de glucose. Cette méthode présente l'avantage d'une meilleure tolérance,

d'une réduction du délai de prise en charge et d'une meilleure observance, c'est donc cette méthode qui a été retenue dans les recommandations françaises. **Une HGPO à 75 g de glucose avec mesure des glycémies à jeun, à une heure et à deux heures doit donc être réalisée à cette période pour diagnostiquer un diabète gestationnel.**

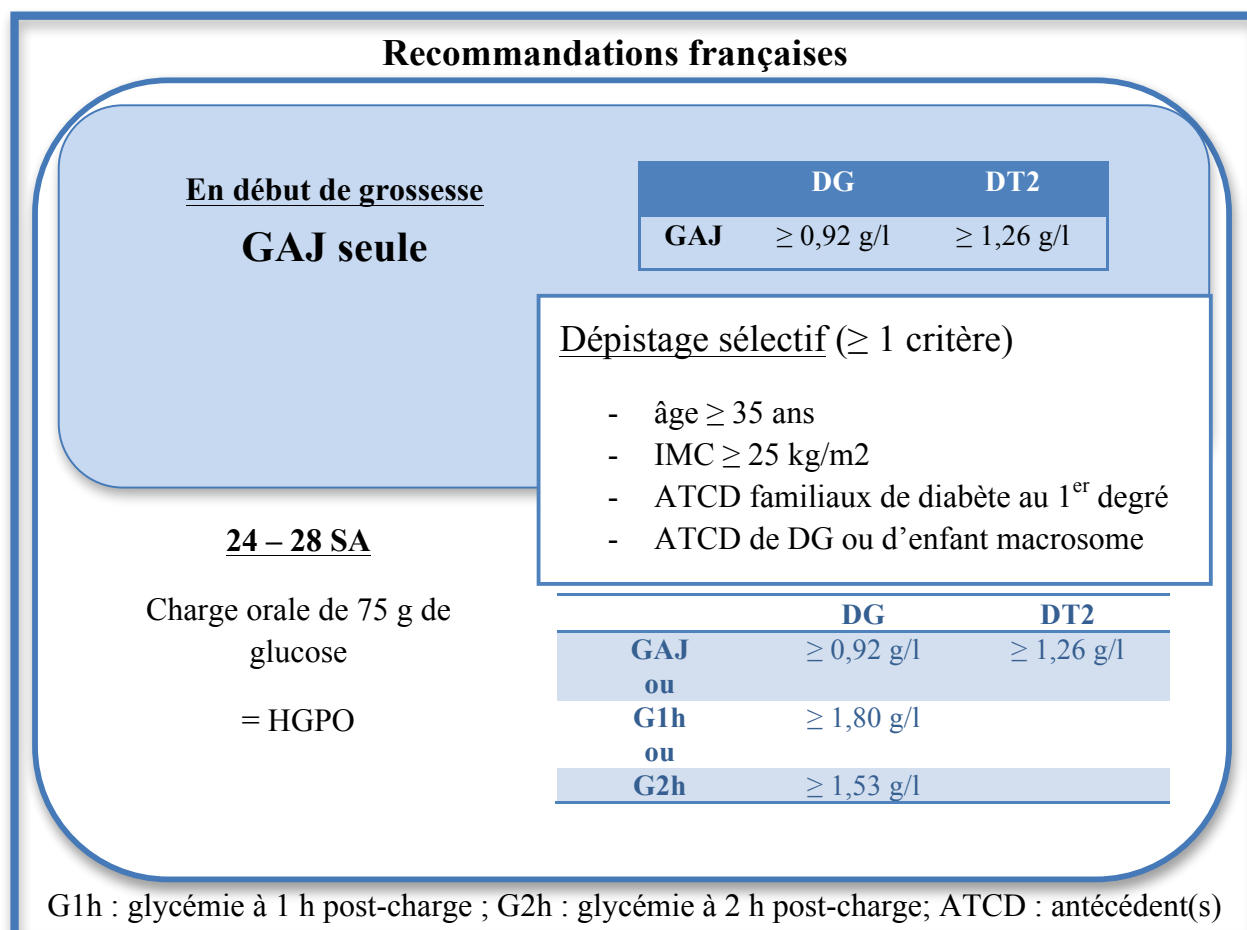


Figure 7 : Référentiel français proposé par le CNGOF, la SFD et la SFP pour le dépistage et le diagnostic du diabète gestationnel. D'après [99].

- Au troisième trimestre

Chez la femme présentant au moins un des facteurs de risque précédemment cité mais n'ayant pas eu de dépistage du diabète gestationnel, un dépistage doit être fait au minimum par une glycémie à jeun.

Les auteurs précisent qu'il n'y a pas d'arguments pour répéter ultérieurement le dépistage à titre systématique en cas de normalité du dépistage entre 24 et 28 SA. Par ailleurs, il est également rapporté qu'en cas de biométries fœtales supérieures au 97^e percentile ou en

présence d'un hydramnios **chez la femme sans facteur de risque**, un diabète gestationnel doit être recherché.

Enfin, aucune autre méthode que celle retenue par les auteurs ne peut être recommandée (HbA1c, fructosamine, glycosurie, glycémie au hasard et/ou post-prandiale).

Ces nouveaux critères font apparaître la notion de dépistage ciblé mais surtout de diabète préexistant à la grossesse qui n'était jusqu'alors pas différencié du diabète gestationnel et dont la prise en charge et l'évolution sont différentes.

VI Complications

Lorsque le diabète n'est lié qu'à la grossesse, il apparaît classiquement en seconde partie de grossesse et n'entraîne de ce fait que peu de risque de malformations fœtales, la glycémie étant normale lors de l'organogénèse. Lorsque le diabète est préexistant à la grossesse mais découvert à l'occasion de celle-ci, le risque de malformations fœtales est plus important et rejoint celui de la grossesse de la femme diabétique.

Il est maintenant établi que la morbi-mortalité fœto-maternelle est augmentée dans la population de femmes présentant un diabète gestationnel et de nombreuses données confirment l'importance d'une prise en charge thérapeutique du diabète gestationnel afin d'éviter la survenue de complications materno-fœtales [100-103]. Toutefois, la corrélation positive est linéaire entre les risques de complications gravidiques et la glycémie maternelle sans qu'il soit possible d'établir de valeur seuil [89]. Le diagnostic de diabète gestationnel permet ainsi d'identifier une population à risque de complications pendant et après la grossesse.

VI.1 Les complications maternelles

VI.1.1 Les complications maternelles à court terme

VI.1.1.1 Pathologies hypertensives gravidiques

Classiquement, on associe au diabète gestationnel un risque maternel d'hypertension artérielle gravidique (HTAG) définie par des pressions artérielles supérieures ou égales à 140/90 mmHg après 20 SA. Lorsque cette hypertension artérielle gravidique s'associe à une protéinurie supérieure ou égale à 0,3 g par 24 heures, on parle de prééclampsie.

Certains travaux ont mis en évidence une diminution significative de l'HTAG en cas de traitement intensif du diabète gestationnel [101]. Il existe toutefois de nombreux facteurs de confusion entre l'hyperglycémie et l'hypertension artérielle de la grossesse : âge maternel, obésité, hypertension artérielle chronique, antécédents familiaux. De ce fait, il est difficile d'évaluer précisément le lien de causalité. L'association entre HTAG et diabète gestationnel est controversée et serait davantage liée à ces facteurs de confusion (principalement l'âge maternel supérieur à 35 ans et l'obésité).

Un lien significatif entre la prééclampsie et le diabète gestationnel est décrit dans la plupart des études de cohorte. Dans l'étude HAPO [89], les chiffres glycémiques étaient associés de manière positive et linéaire avec le taux de prééclampsie et ce, même après ajustement sur les facteurs de confusion. D'après les données de la littérature [104], l'association de facteurs de risque indépendants (âge maternel élevé, surpoids ou obésité, antécédent d'HTA chronique, néphropathie, mauvais équilibre glycémique) favoriserait la survenue de cette pathologie en cas de diabète gestationnel. L'association d'un diabète gestationnel à ces facteurs justifie une surveillance plus rapprochée.

Le dysfonctionnement généralisé de l'endothélium vasculaire maternel pourrait alors être initialisé ou potentialisé par l'insulinorésistance et être à l'origine des manifestations cliniques de la pré-éclampsie [105].

VI.1.1.2 Pathologies obstétricales

Le risque de césarienne

Dans l'étude HAPO, la relation entre le taux de césarienne et la valeur de la glycémie maternelle à jeun, à 1 h et à 2 h après une HGPO à 75 g, est linéaire et continue (figure 8).

Le taux de césarienne varie de façon importante selon les études et les critères diagnostiques retenus. Dans l'étude HAPO, ce taux fluctuait selon les pratiques obstétricales des différents centres entre 8,6 et 23,5% [89].

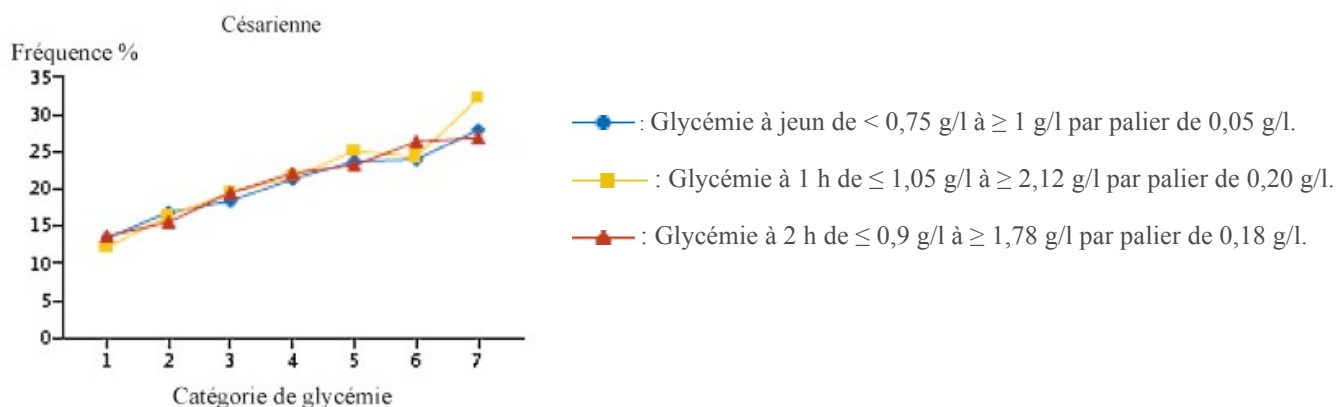


Figure 8 : Fréquence du recours à une césarienne en fonction de la glycémie maternelle à jeun, une heure et deux heures après un HGPO à 75 g (d'après [89])

Tout comme pour les pathologies hypertensives, il existe des facteurs de confusion influençant le risque de survenue de césarienne. La macrosomie fœtale et l'obésité maternelle en sont les représentants. Une relation linéaire et continue est décrite entre le risque de survenue de césarienne et l'IMC maternel et le poids de naissance [106].

Une étude canadienne [107], observe que même si le taux de macrosomie dans le groupe de patiente présentant un diabète gestationnel traité n'était pas différent par rapport au groupe témoin, le taux de césarienne demeurerait plus élevé. Les auteurs ont alors émis l'hypothèse que le diagnostic de diabète gestationnel aurait un impact sur la décision de césarienne.

Dans l'étude de Langer *et al.* [100], le taux de césarienne n'était pas différent entre les groupes de patientes présentant un diabète gestationnel traité ou non. Ces données sont confirmées par une autre étude [101]. La prise en charge thérapeutique du diabète gestationnel ne semble pas influencer sur le risque de césarienne.

Les autres complications obstétricales

Dans la revue de littérature de Beucher *et al.* [104], il n'y avait pas d'association entre la survenue d'un diabète gestationnel et le risque d'extraction instrumentale, de déchirure périnéale ou d'hémorragie du post-partum.

Il existerait enfin une association significative mais modeste entre le risque de naissance prématurée et l'élévation des glycémies [89] qui pourrait être favorisée par la

présence de complications vasculaires, notamment l'hypertension artérielle, ou infectieuses. L'hydramnios, plus fréquent chez la femme diabétique est également un facteur favorisant.

VI.1.2 Les complications maternelles à long terme

Bien que la tolérance glucidique se normalise rapidement après l'accouchement pour la plupart des femmes présentant un diabète gestationnel, le risque de développer un diabète de type 2 ou une intolérance au glucose dans cette population est important.

VI.1.2.1 Le diabète de type 2

Récemment, Bellamy *et al.* [108] ont publié une revue systématique de la littérature avec méta-analyse. Les critères d'inclusion étaient les suivants : étude rétrospective ou prospective avec groupe témoin excluant les patientes connues avec un diabète de type 1 ou 2, testées au moins 6 semaines après le post-partum. Au total 675 455 patientes ont été suivies, 10 859 ont présenté un diabète de type 2. Le risque relatif de présenter un diabète de type 2 était de 7,43 (IC à 95% : 4,79 – 11,51). Ce risque relatif variait entre 4,69 moins de 5 ans après un diabète gestationnel, et 9,34 au-delà de 5 ans.

En France, l'étude DIAGEST 2 [109], qui a été incluse dans la méta-analyse de Bellamy, est une étude prospective, menée dans la région Nord-Pas de Calais, chez des femmes ayant présenté un diabète gestationnel ou une hyperglycémie modérée de la grossesse. Cette étude a montré qu'après 6,75 années de suivi, 39,9% des patientes ayant eu un diabète gestationnel ont développé un trouble de la tolérance glucidique (dont 18,0% de diabète de type 2, 13,4% d'intolérance au glucose et 8,5% d'hyperglycémie modérée à jeun) contre 6,6% dans la population témoin (avec respectivement 0,9%, 2,1% et 3,6%). La différence entre ces deux groupes était significative pour la survenue d'un diabète de type 2 ($p < 0,001$) ou d'une intolérance au glucose ($p < 0,05$) (figure 9).

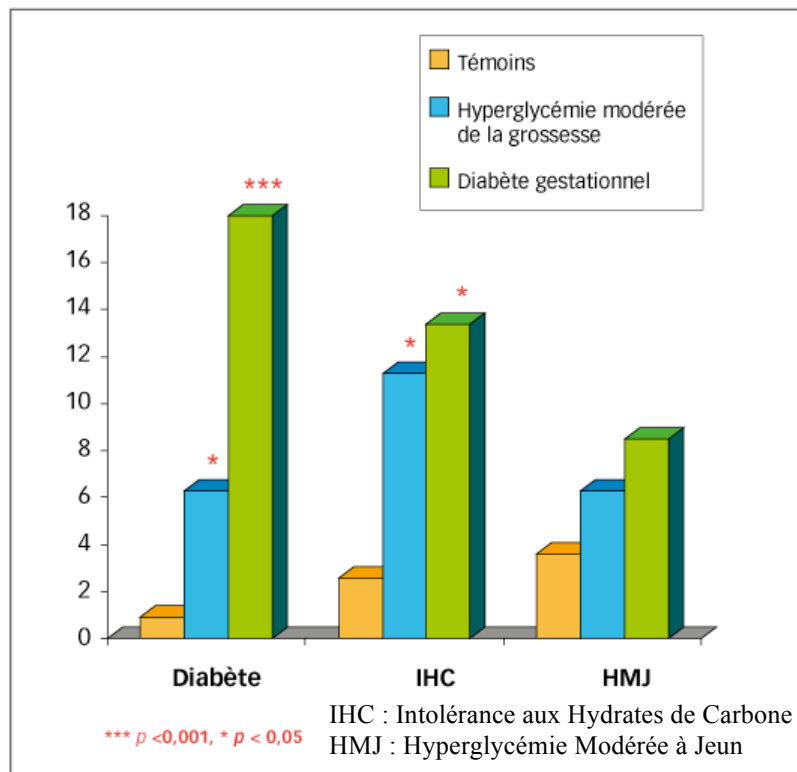


Figure 9 : Prévalence du DT2 à 6 ans chez des femmes ayant présenté un diabète gestationnel ou une hyperglycémie modérée de la grossesse (d'après l'étude DIAGEST 2 [109])

Parmi ces patientes ayant présenté un diabète gestationnel, 178 ont été revues à 11 ans, la prévalence du diabète était alors de 42,7%. Les facteurs prédictifs d'un diabète de type 2 étaient alors : l'antécédent familial de diabète, l'histoire personnelle de diabète gestationnel, l'ethnie, l'IMC avant grossesse supérieur à 27 kg/m², la glycémie à jeun lors de l'HGPO supérieure à 5,5 mmol/l, les 4 valeurs anormales lors de l'HGPO 100 g et la mise en place d'une insulinothérapie pendant la grossesse [110].

Dans une revue systématique de la littérature, Baptiste-Roberts *et al.* [111] confirment que certains facteurs sont associés à un risque plus élevé de survenue d'un diabète de type 2 après un diabète gestationnel : la surcharge pondérale, le diagnostic précoce du diabète gestationnel et le recours à l'insulinothérapie. Les antécédents familiaux n'étaient pas systématiquement retrouvés.

Le diabète gestationnel expose donc à un risque accru de diabète de type 2 ultérieur, risque qui augmente avec le temps et persiste au moins 25 ans.

VI.1.2.2 La récurrence du diabète gestationnel

Le risque de récurrence du diabète gestationnel est élevé. Dans la revue systématique de la littérature réalisée par Kim *et al.* [32] ce risque variait entre 30 et 84%. Les femmes d'origine ethnique non caucasienne étaient les plus à risque. D'autres facteurs étaient associés, de manière moins constante : l'âge maternel, la parité, l'IMC, les résultats de l'HGPO ainsi que la nécessité d'une insulinothérapie. Cette dernière donnée a été confirmée par d'autres études [112].

VI.1.2.3 Syndrome métabolique et complications cardio-vasculaires

Dans une revue de la littérature menée par Vériier-Mine en 2010 [113], seize études sur vingt relevaient une fréquence du syndrome métabolique multipliée par 2 à 5. La survenue de ce syndrome métabolique après un diabète gestationnel pouvait être précoce (4 mois) ou tardive (20 ans).

Une étude de cohorte rétrospective canadienne [114], a montré que le risque de survenue d'événements cardio-vasculaires était augmenté chez les patientes ayant présenté un diabète gestationnel (rapport de côtes à 1,71 ; IC à 95% : 1,08-2,69). L'analyse de la littérature menée par Vériier-Mine rapporte un risque global multiplié environ par 1,7.

VI.2 Les complications fœtales

VI.2.1 Les complications fœtales à court terme

VI.2.1.1 Mortalité périnatale

Historiquement, dans une étude prospective publiée en 1973 [115], O'Sullivan retrouvait une augmentation de la mortalité périnatale dans le groupe diabète gestationnel par rapport au groupe témoin (6,5% vs 1,5%). Cette augmentation de mortalité périnatale n'est pas retrouvée dans les études récentes et est controversée. Contrairement aux diabètes pré-gestationnels l'augmentation du risque de décès fœtal est discutée pour le diabète gestationnel. Ce sur-risque serait attribuable aux cas de diabète de type 2 méconnus [116,117].

Dans l'étude ACHOIS [101], si le nombre de décès est supérieur dans le groupe de femmes non traitées avec 5 décès alors qu'il n'y en a eu aucun dans le groupe traité, cette différence n'était pas significative. Même observation dans l'étude de Langer *et al.* [100], la fréquence des enfants mort-nés n'était pas significativement différente entre le groupe diabète

gestationnel non traité et le groupe témoin (OR = 1,91; IC à 95% : 0,27-14,08) ni entre le groupe diabète gestationnel traité et le groupe témoin (OR = 2,00; IC à 95% : 0,18-22,10).

Enfin, quelle qu'en soit la cause, la macrosomie fœtale représente un facteur de risque de décès périnatal et d'asphyxie. Un étude rétrospective publiée en 2008 rapporte un taux de mortalité périnatale augmenté lorsque le poids de naissance est compris entre 4500g et 4999g (OR : 1,8 ; IC à 95% : 1,3-2,4) et lorsque ce poids est supérieur à 5000 g, l'OR est à 6,4 (IC à 95% : 3,9-10,4) [118].

VI.2.1.2 Malformations

Pour les diabètes préexistants (type 1 et type 2) à la grossesse, le risque de malformations liées à l'hyperglycémie périconceptionnelle est bien connu (malformations cardiaques, squelettiques et cérébrales). La fréquence des malformations dépend essentiellement de la qualité de l'équilibre glycémique au cours de l'embryogénèse.

Une revue de la littérature menée par Allen *et al.* [119], portant sur des études publiées entre 1990 et 2005 a conclu à une augmentation du risque de malformations en cas de diabète gestationnel mais les auteurs ont alors suggéré que cette augmentation était probablement lié à l'inclusion de patientes présentant un diabète de type 2 méconnu.

Une étude de cohorte [120], menée entre 1986 et 2002 chez 2060 enfants de mères ayant présenté un diabète gestationnel, montre une relation positive et significative entre le risque de malformations et la valeur de la glycémie 1h après l'HGPO et l'IMC de la mère avant la grossesse. Ce travail a également évoqué qu'un diagnostic plus précoce de diabète gestationnel serait associé à un risque augmenté de malformations.

Ces observations confirment les conclusions d'Allen *et al.* et de la littérature [117], à savoir que cette augmentation du risque de malformations serait davantage liée l'existence d'un diabète de type 2 méconnu. En cas de diabète gestationnel, les risques sont modérément augmentés par rapport à la population générale. L'apparition tardive de l'hyperglycémie, après la période d'embryogénèse explique le peu d'effets tératogènes.

VI.2.1.3 Macrosomie fœtale

La macrosomie peut être définie par un poids de naissance supérieur au seuil de 4000g ou 4500g selon les auteurs, ou par un poids de naissance supérieur ou égal au 90^e percentile. Cette seconde définition présente l'avantage de tenir compte du terme de naissance et repose sur des courbes adaptées à chaque population (annexes 1 et 2).

Parmi les enfants macrosomes, nombreux sont ceux dont la macrosomie est dite constitutionnelle et symétrique et résulte du potentiel génétique de l'enfant. La croissance est alors harmonieuse et aucune autre anomalie n'est associée. En cas de diabète gestationnel, la macrosomie se caractérise par un excès de masse grasse, une augmentation de masse musculaire et une organomégalie sans augmentation de la taille du cerveau et prédomine sur l'extrémité supérieure du tronc. Cette répartition est dite « dysharmonieuse » et peut être à l'origine d'une dystocie des épaules.

La cardiomyopathie hypertrophique fœtale est également une conséquence de l'hyperinsulinisme fœtal. Habituellement reconnue comme une complication du diabète préexistant à la grossesse, le niveau de preuve est faible et les formes graves, exceptionnelles dans le cadre du diabète gestationnel.

La macrosomie est la complication la plus fréquente du diabète gestationnel et est retrouvée dans 15 à 30% des grossesses de femmes présentant cette pathologie [94].

Physiopathologie de la macrosomie fœtale

L'insuline est un facteur de croissance essentiel et stimule notamment l'entrée et l'utilisation des nutriments par les tissus insulinosensibles du fœtus, notamment le tissu adipeux. Elle stimule la production d'IGF1 et a un effet mitogène direct. Dès 1954, Pedersen [121], avait émis l'hypothèse que la macrosomie observée en cas de diabète gestationnel était liée à l'hyperinsulinisme lui-même conséquence de l'hyperglycémie maternelle.

Plus récemment, l'étude HAPO [89], a permis d'observer une association continue et linéaire entre l'augmentation de la glycémie maternelle et l'hyperinsulinisme fœtal, évalué par la mesure du peptide C au cordon, et le poids de naissance supérieur au 90^e percentile (figure 5), ainsi qu'entre la glycémie maternelle et la masse grasse du nouveau-né. Cette association serait liée à la production d'insuline par le fœtus.

Il faut noter toutefois l'existence de facteurs de confusion en particulier surpoids ou obésité maternelle [94], eux-mêmes facteurs de risque de diabète.

Efficacité du traitement du diabète gestationnel sur la macrosomie

La méta-analyse de Horvath *et al.* [103], montrait une diminution significative de la macrosomie après traitement spécifique du diabète gestationnel avec un Odds Ratio à 0,38 (IC à 95% : 0,30-0,49).

L'étude de Langer *et al.* [100], a quant à elle mis en évidence une augmentation significative du risque de macrosomie dans le groupe de femmes présentant un diabète gestationnel non traité par rapport au groupe de femmes témoins non diabétiques (OR=2,66 ; IC à 95% : 1,93-3,67). Il est également intéressant de noter dans cette étude qu'il n'y avait pas de différence significative entre le groupe de femmes avec un diabète gestationnel traité et le groupe témoin (OR = 1,13 ; IC à 95% : 0,81-1,55). Après stratification sur l'IMC maternel, la macrosomie était plus fréquente chez les femmes en surpoids ou obèses présentant un diabète gestationnel non traité que chez les femmes de corpulence normale non traitée.

VI.2.1.4 Les traumatismes obstétricaux

Les traumatismes obstétricaux et les atteintes du plexus brachial sont rares dans le cadre du diabète gestationnel et seraient davantage liés à la macrosomie [117, 118, 122].

VI.2.1.5 La détresse respiratoire néonatale

Le risque de survenue d'une détresse respiratoire est plus élevé chez les nouveau-nés de mère diabétique. La naissance prématurée, souvent liée à l'attitude interventionniste de certaines équipes en cas de diabète gestationnel, les anomalies de maturation du surfactant secondaires à l'hyperinsulinisme endogène fœtal et les naissances par césarienne à l'origine d'une tachypnée transitoire par retard de résorption du liquide pulmonaire en seraient les trois causes possibles.

La fréquence et le risque de détresse respiratoire en cas de diabète gestationnel sont difficiles à évaluer. En effet, cette information n'est pas toujours rapportée dans les études randomisées. Le critère habituellement étudié est le transfert en unité de soins intensifs.

Les données de la littérature sont insuffisantes pour établir un lien entre le diabète gestationnel et la détresse respiratoire néonatale. Le risque de survenue de ces troubles respiratoires paraît davantage augmenté en cas de diabète gestationnel compliqué d'une macrosomie [117-122].

VI.2.1.6 Les complications métaboliques

L'hypoglycémie

Elle peut être la conséquence de l'hyperinsulinisme néonatal réactionnel à l'hyperglycémie maternelle notamment lorsque le diabète gestationnel est mal équilibré.

L'hyperglycémie maternelle au cours du travail peut être une autre cause, stimulant ainsi la sécrétion insulinique du fœtus jusqu'à deux heures après l'accouchement.

Le risque d'hypoglycémie néonatale en cas de diabète gestationnel est difficile à évaluer du fait de l'hétérogénéité de la définition selon les études. Dans l'étude de Langer *et al.* [100], comparant des femmes présentant un diabète gestationnel non traité, des femmes présentant un diabète gestationnel traité et des témoins non diabétiques, la fréquence des hypoglycémies était, pour chaque groupe, respectivement 18%, 6% et 2% avec un OR à 10,38 (IC à 95% : 6,51-16,56) en comparant le groupe de patientes présentant un diabète gestationnel non traité au groupe de témoins non diabétiques.

La macrosomie serait également un facteur de risque d'hypoglycémie néonatale [122].

L'hypocalcémie

Classiquement décrite dans les études anciennes, cette complication est très peu étudiée dans les publications récentes.

L'hyperbilirubinémie

Ce paramètre est également classiquement étudié. Toutefois, les études récentes [98,99], ne retrouvent pas de différence significative entre les groupes de femmes présentant un diabète gestationnel qu'il soit traité ou non.

Dans l'étude HAPO [89], il y avait une faible association entre l'hyperbilirubinémie et le niveau de la glycémie maternelle.

VI.2.2 Les complications à long terme

Bien qu'il existe des facteurs génétiques associés, l'environnement intra-utérin joue un rôle important sur le devenir de l'enfant.

VI.2.2.1 Le surpoids et l'obésité

Une surcharge pondérale est habituellement retrouvée dans le suivi des nouveau-nés de mères diabétiques. Ces données restent toutefois controversées. En effet, après ajustement sur l'IMC maternel, il semble que le risque soit fortement atténué [123], et même parfois que la significativité du risque disparaisse [124]. Des facteurs comme le surpoids maternel, la macrosomie fœtale, l'hygiène de vie, l'environnement socio-économique sont à la fois facteurs de risque de surpoids chez l'enfant et de diabète gestationnel chez la mère. La place de diabète gestationnel par rapport à ces facteurs est difficile à définir.

VI.2.2.2 Le diabète de type 2 et les troubles du métabolisme glucidique

Le rôle de la transmission maternelle du diabète a été évoqué dans de nombreuses études [125]. L'étude de Pettitt *et al.* [126], réalisée chez les indiens Pima, population à forte prévalence de diabète de type 2, a mis en évidence que la survenue d'un diabète chez l'enfant était plus fréquente et plus précoce en cas de diabète gestationnel. Le risque de survenue d'un diabète chez l'enfant dépend du statut glycémique de la mère : 45% des enfants nés de mères diabétiques au cours de la grossesse étaient diabétiques l'âge de 20 ans, 8,5% le devenaient si la mère présentait une intolérance au glucose au cours de la grossesse et 1,5% si la mère n'avait pas de troubles glycémiques et ce, quelque soit le statut glycémique du père. Enfin, toujours dans cette population d'indiens Pima, une étude a montré que les enfants exposés in-utero au diabète étaient plus à risque de présenter des troubles du métabolisme glucidique que les enfants dont la mère devenait diabétique après la naissance [127].

Les données épidémiologiques ont montré qu'une femme dont la mère est diabétique a un risque plus élevé de devenir diabétique. Dans l'étude CODIAB [128], il a été mis en évidence que les diabétiques de type 2 ont, dans 66% des cas, au moins une personne apparentée diabétique et que la descendance maternelle est deux fois plus fréquente. Ceci suggère une influence de la gestation.

L'impact du contrôle glycémique maternel pendant la grossesse sur le risque de survenue d'un diabète chez l'enfant est mal connu.

Enfin, si la plupart des études montre un risque augmenté de troubles du métabolisme glucidique dans la descendance des mères atteintes de diabète gestationnel [125], il reste difficile de différencier le rôle de l'exposition in utero au diabète gestationnel de celui de la transmission génétique.

VI.2.2.3 Manifestations cardiovasculaires et syndrome métabolique

Les différentes études mettent en évidence une légère élévation des valeurs tensionnelles systoliques et une élévation de la fréquence du syndrome métabolique (dont la définition varie selon les études) dans la descendance des mères atteintes de diabète gestationnel. Toutefois, ces différences observées ne sont pas toujours significatives et il est, là encore, difficile d'évaluer la part génétique et la part de l'exposition fœtale au diabète maternel dans la survenue de ces complications dans la descendance [125].

VII Prise en charge thérapeutique

Comme nous venons de le voir, le diabète gestationnel s'associe au risque de survenue de complications à la fois pour la mère et pour le fœtus. De ce fait, une prise en charge spécifique est justifiée. Elle associe une surveillance obstétricale et des mesures visant à obtenir une normo-glycémie.

VII.1 Intérêt d'une intervention

Les conséquences d'un diabète gestationnel insuffisamment traité sont bien connues [100]. Cependant, les objectifs métaboliques permettant de contrôler ce diabète n'ont pas fait l'objet de consensus.

Deux études de cohorte, contrôlées, randomisées, ont montré que l'absence de traitement ou une prise en charge insuffisante du diabète gestationnel étaient associées à une augmentation de la morbidité péri-natale.

- L'étude Australian Carbohydrate Intolerance Study (ACHOIS)

L'étude ACHOIS publiée en 2005 [101] est la principale étude d'intervention dans le cadre du diabète gestationnel. Il s'agit d'une étude australienne, multicentrique, randomisée réalisée sur le principe d'un essai thérapeutique dont l'objectif était d'évaluer si une prise en charge associant diététique, autosurveillance glycémique et éventuellement insulinothérapie pouvait réduire le risque de complications périnatales. Le principal critère d'évaluation était un critère composite « serious perinatal complications » associant les décès néonataux et les événements liés à la morbidité néonatale : dystocie de l'épaule, fracture osseuse et paralysie nerveuse.

Le taux de « serious perinatal complications » était significativement plus élevé dans le groupe « observation » (incluant 490 femmes) que dans le groupe « intervention » (incluant 510 femmes) (1% vs 4%, RR ajusté 0,33 ; IC à 95% : 0,14-0,75 ; $p = 0,01$).

La macrosomie était significativement réduite dans le groupe « intervention » par rapport au groupe « observation » (13% vs 22% ; $p < 0,001$). Mais le taux de déclenchement était significativement plus élevé dans le groupe « intervention » que dans l'autre groupe (39% vs 29% ; $p < 0,001$). Le taux de prééclampsie était significativement réduit dans le groupe « intervention » (12% vs 18% ; RR ajusté : 0,7 ; $p = 0,02$). Enfin, il n'y avait pas de différence significative du taux de césarienne entre les deux groupes (31% vs 32%).

- L'étude National Institute of Child Health and Human Development (NICHD)

L'étude NICHD de Landon *et al.* [102] est une étude multicentrique, randomisée qui a inclus 958 femmes présentant des formes modérées de diabète gestationnel c'est-à-dire ayant un test de tolérance au glucose positif à 50 g (glycémie à 1 h entre 1,35 et 2,00 g/l soit entre 7,5 et 11 mmol/l) entre 24 et 31 semaines de gestation et à l'HGPO 100 g, une glycémie à jeun inférieure à 0,95 g/l (5,3 mmol/l) et au moins deux glycémies supérieures aux seuils à 1h, 2h et 3h (seuils utilisés respectivement 1,80 g/l, 1,55 g/l et 1,40 g/l). Les femmes étaient randomisées en groupe « traitement » (n=458) et en groupe « contrôle » (n=473). Le premier groupe a bénéficié d'une prise en charge diététique associée à une autosurveillance glycémique et à une insulinothérapie lorsque cela était nécessaire. Le second groupe a été suivi de façon habituelle.

Le critère de jugement principal était également un critère composite regroupant prématurité, mortalité périnatale et complications néonatales (incluant hypoglycémie, hyperbilirubinémie, hyperinsulinémie et traumatismes obstétricaux).

Cette étude n'a pas mis en évidence de différence significative entre les deux groupes concernant le critère de jugement principal. Toutefois, elle a montré une diminution significative du poids de naissance, de la macrosomie (définie par un poids de naissance supérieur à 4 kg), de la graisse néonatale, de la dystocie des épaules et du taux de césarienne. On observait également, dans le groupe « traitement », une diminution de la prééclampsie et de l'HTA gravidique. Par ailleurs, la prise de poids était moins importante dans le groupe « traitement » que dans le groupe « contrôle » (2,8 +/- 4,5 kg vs 5,0 +/- 3,3 kg ; $p < 0,0001$).

Ces deux études ont montré l'intérêt d'une intervention et d'un traitement intensif du diabète gestationnel, même dans les formes modérées, afin de diminuer les complications materno-fœtales à court terme.

Plus récemment, la méta-analyse de Horvath *et al.* publiée en 2010 [103], a précisé que le traitement intensif réduisait l'incidence de certaines complications comme la dystocie des épaules et permettait de réduire significativement le risque de prééclampsie et de macrosomie.

VII.2 Prise en charge diététique

Elle constitue la base du traitement. La prise en charge optimale sur le plan nutritionnel est celle permettant d'assurer les besoins nutritionnels nécessaires à la grossesse et de maintenir un équilibre glycémique correct. Compte tenu de la variabilité des besoins, le

niveau d'apport énergétique peut être évalué selon trois éléments : l'IMC préconceptionnel, la prise de poids depuis le début de la grossesse et l'estimation de l'apport énergétique c'est-à-dire les habitudes alimentaires de la patiente. Les experts recommandent un apport calorique de 30 kcal/j [2] chez une patiente avec un poids normal, 24 kcal/kg/j en cas de surpoids et moins encore en cas d'obésité sans toutefois descendre sous 1600 kcal d'apport par jour. En effet, une restriction calorique trop importante peut contribuer à augmenter la production de corps cétoniques. Bien que controversé, il pourrait y avoir un impact de cette cétogenèse sur le développement fœtal [129].

Par ailleurs, il paraît important de mettre en place une alimentation permettant de limiter les excursions glycémiques qui ont été associées à la macrosomie et aux traumatismes néonataux. De ce fait, les sociétés savantes recommandent un apport en hydrates de carbone représentant 40 à 50% de l'apport calorique total réparti en 3 repas et 2 à 3 collations. Enfin, la consommation d'hydrates de carbone à faible index glycémique et de fibres pourrait avoir un effet bénéfique sur le contrôle du diabète gestationnel.

VII.3 L'autosurveillance glycémique

Elle permet de surveiller la glycémie des patientes et d'indiquer le traitement par insuline. En cas d'insulinothérapie, cette surveillance permet d'adapter les doses d'insuline. Quatre à six contrôles quotidiens doivent être réalisés au moins une fois à jeun et deux heures après le début du repas. Ces autocontrôles doivent être adaptés au traitement ainsi qu'à l'équilibre glycémique.

Bien que ce point soit discuté en pratique et en l'absence d'étude validant un autre seuil, les experts français [2] ont établi que, compte tenu de l'état actuel des connaissances, l'objectif validé, au cours du diabète gestationnel, est d'obtenir une glycémie pré-prandiale inférieure à 0,95 g/l. Les données de la littérature sont insuffisantes pour le choix de l'horaire de la glycémie post-prandiale et du seuil à 1h (1,3 g/l ou 1,4 g/l), en revanche, à 2h post-prandial, le seuil de 1,20 g/l est le plus souvent retenu. Ce dernier seuil est celui recommandé par les experts français.

Le niveau de preuve de cette autosurveillance dans la littérature est faible, toutefois elle reste largement recommandée. En effet, elle fait partie de la prise en charge globale de la patiente, permet une adaptation de la diététique et aide à la décision de l'insulinothérapie et à sa surveillance. Les objectifs glycémiques sont également un outil éducatif aidant à la compréhension de la diététique.

VII.4 L'activité physique

Une activité physique adaptée à la grossesse (marche, natation, gymnastique douce) semble avoir sa place dans la prise en charge, une pratique régulière peut en effet contribuer à diminuer l'insulinorésistance. Les experts recommandent une activité physique régulière, en l'absence de contre-indication obstétricale, d'au moins 30 minutes 3 à 5 fois par semaine [2].

VII.5 L'insulinothérapie

Elle doit être envisagée lorsque les objectifs glycémiques ne sont pas atteints après 7 à 10 jours de règles hygiéno-diététiques bien conduites.

Le choix du schéma dépend du profil glycémique révélé par l'autosurveillance. Ce traitement doit permettre le contrôle des glycémies pré et post prandiales. Différentes insulines à profils d'action variables sont donc nécessaires.

Les données disponibles sur l'utilisation des analogues rapides, de l'insuline lispro et aspart pendant la grossesse sont rassurantes et on sait que ces insulines améliorent le pic post prandial sans qu'il y ait de passage placentaire. Il n'y a pas de données concernant l'insuline glulisine.

Concernant les analogues lents de l'insuline (detemir et glargine), les experts français considèrent que les données sont insuffisantes. Ils recommandent de préférer l'insuline NPH (Neutral Protamin Hagedorn) [2].

Les travaux relatifs à l'utilisation d'insuline detemir pendant la grossesse sont rassurants mais peu nombreux. Ils concernent essentiellement des femmes présentant un diabète de type 1 préexistant à la grossesse [130].

L'étude de Pollex *et al.* [131] a confirmé l'absence de passage placentaire de l'insuline glargine à doses thérapeutiques. Les méta-analyses de Lepercq *et al.* [132] et de Pollex *et al.* [133] concluent au même résultat : elles ne retrouvent pas de différence significative en termes d'efficacité et de sécurité entre l'insuline glargine et l'insuline NPH utilisés lors de la grossesse.

Enfin, une étude prospective [134] portant sur 56 patientes avec diabète préexistant à la grossesse et 82 patientes présentant un diabète gestationnel, traitées par NPH ou glargine jusqu'au terme de la grossesse, a conclu à une diminution de la morbidité maternelle et fœtale en cas d'utilisation de la glargine comparativement à la NPH.

Quelque soit l'insuline utilisée, le jour de l'accouchement, le traitement est interrompu mais la surveillance glycémique peut être poursuivie pendant 48 heures afin de vérifier le retour à la normale des glycémies.

VII.6 Les antidiabétiques oraux

L'utilisation des antidiabétiques oraux est actuellement hors AMM. Bien que les données concernant le glibenclamide et la metformine soit rassurantes (absence de tératogénicité, d'aggravation du pronostic fœto-maternel), des études complémentaires sont indispensables avant d'envisager la prescription de ces molécules au cours de la grossesse et ce d'autant plus que l'on sait que la metformine passe la barrière placentaire.

VII.7 Prise en charge obstétricale

Faute d'études à niveau de preuve élevé, les modalités de prise en charge obstétricale restent controversées. Toutefois, les experts français recommandent la prise en charge suivante [2].

Si le diabète gestationnel est bien équilibré, par régime seul ou par l'insuline, qu'il n'y a pas de facteur de risque associé (obésité, hypertension artérielle chronique, mauvais équilibre glycémique) ni d'autre pathologie et qu'il n'y a pas de retentissement fœtal, la prise en charge sera la même que celle proposée lors d'une grossesse normale.

En cas de facteur de risque surajouté, une surveillance à un rythme plus rapproché que le suivi prénatal mensuel, peut être proposé. Il existe en effet un risque accru de prééclampsie.

Une échographie supplémentaire en fin de grossesse peut être proposée.

En cas de diabète de type 2 découvert pendant la grossesse, la surveillance fœtale doit être renforcée à partir de 32 SA.

Lorsque le diabète gestationnel est mal équilibré ou qu'il existe un retentissement fœtal, il est recommandé de provoquer l'accouchement à un terme qui devra tenir compte de la balance bénéfice-risque materno-fœtal. Le risque de détresse respiratoire du nouveau-né étant nettement diminué après 39 SA, l'objectif est d'atteindre ce terme, lorsque cela est possible.

Une césarienne doit être discutée en cas de poids fœtal estimé supérieur à 4250 ou 4500 grammes en raison d'un risque accrue de dystocie des épaules et de paralysie du plexus brachial. Les données de la littérature ne permettant pas de faire un choix entre ces deux valeurs, la décision sera prise de manière individuelle.

Enfin, l'insulinothérapie systématique pendant le travail peut être à l'origine d'hypoglycémies maternelles, elle n'est pas recommandée. Cependant, pour les patientes traitées par de fortes doses d'insuline, un avis spécialisé auprès d'un diabétologue doit être pris pour décider de la prise en charge pendant le travail.

VII.8 Suivi maternel ultérieur

Comme nous l'avons vu, les données de la littérature ont montré que le diabète gestationnel expose à un risque accru de diabète de type 2. Le diabète de type 2 peut apparaître dans le post-partum mais son incidence augmente avec le temps et persiste au moins 25 ans. La patiente doit donc être informée de l'importance du risque de survenue d'un diabète de type 2 et de l'importance de réaliser un dépistage.

Les experts recommandent ce dépistage lors de la consultation post-natale (6 à 8 semaines après l'accouchement), avant une nouvelle grossesse puis tous les un à trois ans, selon les facteurs de risque, pendant au moins 25 ans. Ni l'allaitement, ni la contraception ne doivent différer les tests.

La présence d'une surcharge pondérale, un diagnostic de diabète gestationnel avant 24 SA, des glycémies à l'HGPO diagnostique élevées, la nécessité d'une insulinothérapie sont des facteurs associés à un risque plus élevé de diabète de type 2 après diabète gestationnel et justifient un suivi annuel.

Ce dépistage peut être réalisé par une glycémie à jeun ou par une HGPO mais la sensibilité de cette dernière est meilleure pour le diagnostic de diabète de type 2. Bien que l'ADA et l'EASD recommandent le dosage de l'HbA1C, qui semble mieux accepté et moins variable, cette méthode diagnostique n'est pas recommandée par les experts français.

Le suivi doit inciter la patiente à poursuivre les modifications d'hygiène de vie (activité physique régulière, alimentation équilibrée, sevrage du tabac). La recherche régulière et le traitement des éventuels facteurs de risque cardiovasculaires associés sont également des éléments importants du suivi.

Le diabète gestationnel doit en effet être considéré comme un marqueur de risque du diabète de type 2. La population de femmes présentant un diabète gestationnel pendant la grossesse est finalement la seule population pour laquelle le risque de diabète de type 2 à long terme ait été aussi clairement identifié.

Deuxième partie : Etude

I Objectifs

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer si une prise en charge précoce par des mesures hygiéno-diététiques (conseils individualisés sur la diététique, l'activité physique et la prise de poids optimale pendant la grossesse) pouvait avoir un effet préventif sur la survenue d'un diabète gestationnel chez des femmes à risque.

Les objectifs associés étaient d'étudier l'effet de cette intervention sur la prise de poids au cours de la grossesse, sur la mise en place d'une insulinothérapie chez les femmes présentant un diabète gestationnel, sur les paramètres obstétricaux (macrosomie, césarienne) ainsi que d'évaluer l'importance de chacun des facteurs de risque de diabète gestationnel dans la survenue de cette pathologie.

II Population et Méthode

II.1 Type d'étude

Il s'agit d'une étude interventionnelle comparative avant et après la mise en place d'une action de prévention du diabète gestationnel débutée le 1^{er} janvier 2012.

II.2 Population

Notre étude a été menée au sein du CH de Saint-Dié-des-Vosges en collaboration avec le service de gynécologie-obstétrique de l'hôpital et d'un gynécologue obstétricien libéral ayant accepté de participer à l'étude.

La maternité de notre établissement comptait 608 accouchements en 2011 et 656 en 2012. Il s'agit d'une maternité de niveau I.

Après réalisation de la glycémie à jeun du premier trimestre de grossesse et avec accord de la patiente, celle-ci était orientée vers le service de nutrition. L'annexe 3 résume la méthodologie d'inclusion des patientes.

Les femmes éligibles pour cette étude présentaient les critères d'inclusion suivants :

- grossesse déclarée à partir du 1^{er} janvier 2012
- suivi de grossesse et accouchement au CH de Saint-Dié-des-Vosges
- présence d'au moins l'un des facteurs de risque définis par les experts français [2] de développer un diabète gestationnel :
 - o âge maternel ≥ 35 ans
 - o IMC prégestationnel ≥ 25 kg/m²
 - o antécédent(s) de diabète chez un apparenté au premier degré
 - o antécédent(s) personnel(s) de diabète gestationnel
 - o antécédent(s) d'enfant macrosome. La définition utilisée dans cette étude était celle de l'HAS [135] à savoir un poids de naissance supérieur à 4000g ou au 90^e percentile pour l'âge gestationnel selon le sexe.

Les facteurs d'exclusion étaient les suivants:

- glycémie à jeun au premier trimestre supérieure ou égale à 0,92 g/l
- grossesse multiple
- patiente présentant un diabète de type 1 ou de type 2 préexistant à la grossesse
- âge < 18 ans
- antécédent de chirurgie bariatrique

II.3 Intervention

En France, la déclaration de grossesse doit être effectuée avant la fin du troisième mois. La première consultation prénatale a généralement lieu avant cette date. C'est au cours de cette consultation que les patientes éligibles étaient recrutées par les sages-femmes ou les médecins gynécologues-obstétriciens. Les patientes étaient alors informées du déroulement de l'étude et pouvaient accepter ou non de participer.

Après recrutement, chaque patiente était convoquée pour une consultation individuelle auprès de la diététicienne puis auprès d'un médecin nutritionniste (ET). Chaque consultation durait entre 40 et 50 minutes.

Au cours de ce premier entretien, une enquête alimentaire était réalisée et la patiente recevait des conseils alimentaires et d'activité physique individualisés. A l'issue de cette première étape, les patientes bénéficiaient d'un suivi mensuel auprès du médecin nutritionniste (ET) sous forme de consultation d'une durée de 20 à 30 mn. Le but de cet entretien était d'identifier avec la patiente les difficultés rencontrées, d'y apporter des solutions ou des adaptations et de la soutenir dans cette démarche. Ce suivi était poursuivi pour toutes les patientes jusqu'à la réalisation de l'HGPO entre 24 et 28 SA et pour celles qui le souhaitaient jusqu'à la fin de la grossesse.

Conseils sur la prise de poids maternelle

En 2009, l'Institute of Medicine et le National Research Council [136] ont émis de nouvelles recommandations concernant la prise de poids des femmes enceintes. Elles sont basées sur le risque de survenue de complications de la mère et du fœtus en cas de prise de poids insuffisante ou trop importante à court et à long terme. L'IMC préconceptionnel est un déterminant majeur de la survenue de divers événements pendant la grossesse. De ce fait, la prise de poids recommandée est définie selon l'IMC préconceptionnel (tableau 3).

Afin d'assurer une continuité et une cohérence dans le prise en charge de la femme enceinte, les groupes de corpulence retenus étaient les mêmes que ceux définis par l'OMS [137], utilisés en France, aux Etats-Unis et dans beaucoup d'autres pays (tableau 3). Les auteurs précisent que les données sont insuffisantes pour étendre ces recommandations aux différentes catégories d'obésité.

Les recommandations françaises [138] sont proches des recommandations américaines.

Tableau 3 : Evaluation de la corpulence par l'IMC [137] et prise de poids recommandée pendant une grossesse unique [136, 138]

IMC (kg/m ²)	Classification de l'OMS	Gain pondéral recommandé en France (kg)	Recommandations nord-américaines (kg)
< 18,5	Maigreur	12,5 – 18	12,5 – 18
18,5 – 24,9	Valeurs normales	11,5 – 16	11,5 – 16
25,0 – 29,9	Surpoids	7 – 11,5	7 – 11,5
≥ 30	Obésité	6 – 7	5 – 9

Chez les femmes de petite taille, la limite inférieure est l'objectif de prise pondérale. Chez les adolescentes, il est recommandé de cibler la limite supérieure.

Le Plan National Nutrition Santé (PNNS) simplifie les recommandations de prise pondérale [139]. Une femme de poids normal doit prendre environ 12 kg pendant une grossesse unique, le gain pondéral de la première partie de grossesse se limitant à 4 à 5 kg, puis 1 à 2 kg par mois en fin de grossesse. Pour une femme présentant un surpoids, la prise de poids doit être plus modérée mais toujours supérieure à 7 kg. En cas de maigreur, un gain pondéral supérieur à 12 kg est recommandé.

La prise de poids est un paramètre important du suivi d'une grossesse. Une prise de poids trop importante peut être à l'origine de complications obstétricales et d'une morbidité fœtale augmentée [140] mais également contribuer à l'instauration d'une obésité maternelle [141]. Si elle est insuffisante, elle expose à un risque de retard de croissance intra-utérin, de prématurité et de morbi-mortalité néonatale.

Dans notre étude, les recommandations françaises de prise de poids maternelle au cours de la grossesse définies dans le tableau 3 étaient utilisées. L'objectif de prise pondérale était défini pour chaque patiente selon l'IMC prégestationnel dès le début du suivi. Le poids était relevé lors de chaque consultation médicale mensuelle.

Conseils concernant l'alimentation

Le métabolisme énergétique de la femme enceinte

Comme nous l'avons vu dans la première partie de ce travail, la grossesse est une période d'adaptations métaboliques importantes dont le but est d'assurer des apports nutritionnels adéquates à la mère et au fœtus en croissance. Lors des premiers mois de grossesse, les mécanismes de stockage sont facilités (glucides, lipides) puis avec l'installation de l'insulinorésistance périphérique, la lipolyse et la disponibilité du glucose sont favorisées. En parallèle, le stockage protéique s'améliore, le bilan azoté se positive nettement dès le second trimestre.

La grossesse est à l'origine d'un « surcoût » énergétique lié à la croissance fœtale et aux besoins propres de la mère (développement de la masse grasse, de l'utérus, des glandes mammaires, augmentation de la dépense énergétique). Du fait de l'adaptation physiologique

permettant une meilleure utilisation de l'énergie disponible, les besoins énergétiques quotidiens de la femme enceinte au premier trimestre ne sont pas différents de ceux de la femme non enceinte et sont estimés à 2200 kcal/j. Ils augmentent légèrement par la suite.

Les apports énergétiques sont assurés par les macronutriments. Le dernier ouvrage portant sur les Apports Nutritionnels Conseillés (ANC) des différents nutriments a été publié en 2001 [142], ces ANC sont progressivement réactualisés. La part énergétique des glucides doit se situer entre 50 et 55% de l'apport énergétique total. Il est préconisé de favoriser les glucides complexes plus intéressants nutritionnellement et de limiter l'apport en glucides dits « simples » à 10% de la ration énergétique. La part recommandée en lipides, révisée en 2010, est de 35 à 40% et doit permettre de couvrir les besoins en acides gras essentiels. La qualité de ces apports lipidiques est primordiale. En effet, chez la femme enceinte, certains acides gras sont indispensables au développement cérébral du fœtus et ont une influence sur la santé de la mère. Les apports en acide linoléique et en acide alpha-linolénique doivent, par exemple, représenter respectivement 4% et 1% de la ration énergétique. Les acides gras saturés sont à limiter. Enfin, concernant les protéines, une révision des ANC a été réalisée en 2007, les apports recommandés sont de l'ordre de 1,2 g/kg/j soit 11 à 15% de la ration énergétique quotidienne.

Les conseils qualitatifs

En 2001, en France, le ministère de la Santé a mis en place avec tous les ministères concernés, le PNNS dont le principal objectif est d'améliorer l'état de santé de la population française en agissant sur le déterminant majeur qu'est la nutrition. L'Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé (INPES) a réuni des groupes d'experts afin d'élaborer des documents à disposition du public. Ces différents guides de nutrition ont pour but de permettre à chacun de disposer d'informations simples, de repères de consommations concrets et de recommandations faciles à s'approprier. L'objectif est de promouvoir la nutrition de façon positive. Parmi les documents élaborés, le guide de nutrition pendant et après la grossesse a été édité en 2007. Il existe deux versions de ce guide, l'une destinée au grand public et l'autre à l'attention des professionnels de santé.

Les conseils alimentaires qualitatifs délivrés aux patientes lors de notre étude sont basés sur ces recommandations (annexe 4) et visent à aider la patiente à atteindre les objectifs recommandés :

- maintenir une alimentation variée, structurée en 3 repas par jour éventuellement complétés par une collation l'après-midi
- consommer 5 portions de fruits et /ou légumes par jour
- favoriser l'apport en glucides complexes aux dépens des glucides simples, en veillant à une bonne répartition des apports glucidiques
- consommer au moins 3 produits laitiers par jour en privilégiant les produits naturels et riches en calcium
- limiter les matières grasses d'ajout et les produits sucrés
- limiter les apports en acides gras saturés et ce, d'autant plus que certaines études ont montré leur rôle dans le développement du diabète gestationnel [3] et favoriser les apports en acides gras polyinsaturés, indispensables au développement du fœtus, et dont la consommation réduirait le risque de survenue du diabète gestationnel [4]
- veiller à avoir des apports hydriques suffisants : l'eau étant la seule boisson indispensable à l'organisme, elle est à privilégier.
- limiter la consommation de sel

L'enquête alimentaire réalisée, par la diététicienne, lors du premier rendez-vous visait à adapter au mieux l'alimentation de la patiente selon ses habitudes, ses goûts et les recommandations ci-dessus. A l'issue de la première consultation diététique, les patientes recevaient une feuille de conseils de répartition alimentaire (annexe 5) ainsi qu'un exemplaire du « guide nutrition pendant et après la grossesse » destiné aux femmes enceintes [143].

Conseils concernant l'activité physique

L'activité physique doit être poursuivie pendant la grossesse, à l'exception des activités présentant un risque de chute ou de choc. Des publications récentes ont en effet démontré que le maintien d'une activité physique permettait de diminuer le risque de diabète gestationnel de 50% et le risque de prééclampsie de 40% [144].

Par ailleurs, les bienfaits de cette activité physique sur l'équilibre psychologique sont bien connus [145]. Sur le plan nutritionnel, l'activité physique favoriserait la discipline alimentaire et modifierait la sécrétion de leptine [146].

Au cours de notre suivi, les patientes étaient encouragées à poursuivre, adapter ou débiter une activité physique douce. La marche, la gymnastique d'entretien musculaire et la natation étaient les activités proposées. Lors de la première consultation, l'activité était choisie en accord avec la patiente. L'objectif était de pratiquer une activité physique quotidienne équivalente à au moins trente minutes de marche. Cette activité était adaptée à l'avancée de la grossesse et aux éventuelles pathologies associées.

II.4 Groupe témoin

Afin d'évaluer les résultats de l'intervention, les données sont comparées à un groupe « témoin » constitué des femmes suivies et ayant accouché au Centre Hospitalier de Saint-Dié-des-Vosges en 2011 et répondant exactement aux mêmes critères d'inclusion que les patientes du groupe intervention. Les nouvelles recommandations sur le dépistage et le diagnostic du diabète gestationnel ont été émises en décembre 2010. Les patientes dont la grossesse a été prise en charge en 2011 ont donc bénéficié de ces nouvelles recommandations. Un recueil des données rétrospectif a été mené. Ce groupe de patientes n'ayant bénéficié d'aucune prise en charge nutritionnelle spécifique et ayant été dépisté pour le diabète gestationnel selon ces mêmes recommandations, ont constitué le groupe « témoin ». Ces patientes ont eu un suivi classique.

II.5 Recueil de données

II.5.1 Groupe intervention

Les données de l'interrogatoire sont reportées dans le dossier médical. Sont relevés lors de la première consultation : l'âge de la patiente, ses antécédents personnels médicaux, obstétricaux et chirurgicaux, les antécédents familiaux notamment de diabète et d'hypertension, le poids avant la grossesse.

Les données anthropométriques, poids et taille, ainsi que la tension artérielle sont mesurées lors du premier entretien. Puis, mensuellement, poids et tension artérielle sont relevés jusqu'à la réalisation de l'HGPO.

Pour les patientes qui le désiraient, le suivi était poursuivi jusqu'à la fin de la grossesse et ces paramètres étaient relevés à chaque consultation. Toutes ces données étaient reportées dans le dossier médical de la patiente.

Pour les patientes n'ayant pas souhaité poursuivre le suivi après l'HGPO, le poids à terme était relevé dans les dossiers obstétricaux des patientes. Le poids de naissance des enfants était également recueilli dans ces dossiers.

II.5.2 Groupe témoin

Le recueil des données concernant le groupe contrôle était rétrospectif par consultation des dossiers cliniques des patientes suivies pour leur grossesse à la période étudiée. L'ensemble des dossiers dont la grossesse s'est déroulée en 2011 a été consulté afin d'identifier les patientes présentant les critères requis pour être incluses dans le groupe témoin, à savoir :

- grossesse déclarée entre le 1^{er} janvier 2011 et le 31 décembre 2011
- suivi de grossesse et accouchement au CH de Saint-Dié-des-Vosges
- présence d'au moins l'un des facteurs de risque définis par les experts français [2] de développer un diabète gestationnel

Les critères d'exclusion étaient les mêmes que ceux du groupe « intervention ».

Les paramètres relevés de manière anonyme étaient les suivants:

- âge de la patiente au début de la grossesse
- données anthropométriques : poids, taille, IMC préconceptionnel, prise de poids à l'examen du sixième mois, prise de poids en fin de grossesse
- antécédents personnels de diabète gestationnel, d'enfant macrosome
- antécédents familiaux de diabète
- résultats biologiques : résultats de la glycémie à jeun au premier trimestre et de l'HGPO à 75g.
- données obstétricales : gestité, parité, complication(s) de la grossesse, modalité d'accouchement
- données néonatales : poids de naissance de l'enfant, terme, complication(s) au moment de l'accouchement

II.6 Diagnostic de diabète gestationnel

Le dépistage et le diagnostic du diabète gestationnel étaient réalisés selon les recommandations françaises. Entre 24 et 28 SA, chaque patiente bénéficiait d'un test d'HGPO à 75 g de glucose, réalisé dans le service d'hospitalisation de jour de l'hôpital ou dans un laboratoire de ville. En cas de test positif, le diagnostic de diabète gestationnel était retenu, le suivi et la prise en charge recommandés étaient appliqués.

II.7 Analyse Statistique

La saisie des données a été réalisée sur le logiciel Excel (produit par Microsoft, version 14.2.3). L'analyse statistique a été réalisée par le logiciel SAS software (Copyright, SAS Institute Inc).

L'analyse statistique a pris en compte toutes les patientes incluses dans le groupe intervention, même lorsque le suivi a été incomplet.

Le nombre de patientes (n), le pourcentage (%) et les moyennes sont reportés pour chaque catégorie de variables étudiées et exprimés selon l'écart-type (ET). Le calcul de l'Odds Ratio (OR) est exprimé selon l'intervalle de confiance fixé à 95%. Les résultats présentés décrivent dans un premier temps les caractéristiques de l'échantillon. Puis nous

avons comparé les groupes de patientes ayant bénéficié d'une intervention (groupe intervention) aux patientes n'ayant pas bénéficié d'intervention (groupe témoin). Le test du Chi-2 a permis de comparer les variables qualitatives à l'exception de la variable « besoin en insuline » qui a fait appel à un test de Fischer. L'analyse des variables quantitatives a été réalisée par un test issu d'un test de Student. L'analyse de l'effet de l'intervention sur la survenue d'un diabète gestationnel et sur la prise de poids a été évaluée par régression multivariée permettant ainsi un ajustement sur les différents facteurs de risque. Une analyse de l'effet des différents facteurs de risque sur la survenue d'une macrosomie a également été réalisée par régression logistique.

Le seuil de significativité a été fixé pour une valeur de $p < 0.05$.

La saisie des données, l'analyse statistique et l'interprétation des résultats ont été réalisées avec l'aide de Madame Tshinguta MBuyi, interne en santé publique, et de Monsieur le Docteur Marc Soudant du service d'Epidémiologie et d'Evaluation Clinique du CHU de Nancy.

III Résultats

Les résultats qui vont être décrits correspondent aux données concernant les patientes dont la grossesse a été déclarée entre le 1^{er} janvier 2011 et le 1^{er} octobre 2011 pour le groupe « témoin » et entre le 1^{er} janvier 2012 et le 1^{er} octobre 2012 pour le groupe de patientes ayant bénéficié de l'intervention.

III.1 Description de l'échantillon

Au total, 182 patientes ont participé à l'étude, 100 patientes dont la grossesse s'est déroulée en 2011 remplissaient les critères d'inclusion et ont constitué le groupe « témoin », 82 ont été incluses dans le groupe « intervention ». Parmi les patientes du groupe « intervention », 6 n'ont pas honoré la totalité des consultations mensuelles prévues avant la réalisation de l'HGPO mais ont bénéficié de ce test entre 24 et 28 SA, les 76 autres patientes ont été suivies comme décrit précédemment.

Le taux d'abandon était de 7,3%.

III.1.1 Description générale de l'ensemble de la population

L'âge moyen des femmes était de 28,5 ans avec un écart-type de 5,7 ans. 17% des patientes avaient plus de 35 ans.

L'IMC moyen était de 27,7 kg/m² (+/- 5,6 kg/m²). Sur l'ensemble de la population étudiée, 70,9% des femmes présentaient un IMC supérieur à 25 kg/m².

Les patientes présentaient en moyenne 1,4 facteurs de risque (+/- 0,6).

Elles étaient 35,7% à présenter un antécédent de diabète au premier degré et 6,6% à avoir déjà développé un diabète gestationnel.

Les caractéristiques de l'échantillon sont détaillées dans le tableau 4.

Tableau 4 : Descriptif général des caractéristiques de la population

Caractéristiques	n	%/moyenne	ET
Age	182	28,5	5,7
IMC (kg/m ²)	182	27,7	5,6
IMC			
< 25	53	29,1	
≥ 25 et < 30	76	41,8	
≥ 30 et < 40	46	25,3	
≥ 40	7	3,8	
Age ≥ 35 ans	31	17	
IMC ≥ 25 kg/m ²	129	70,9	
Atcd de diabète au premier degré	65	35,7	
DG lors d'une précédente grossesse	12	6,6	
Macrosomie lors d'une précédente grossesse	12	6,6	
Nombre de facteurs de risque	182	1,4	

III.1.2 Description et comparaison des groupes

L'âge moyen était de 28,7 ans dans le groupe « témoin » et de 28,2 ans dans le groupe « intervention ». La patiente la plus jeune était âgée de 19 ans dans le groupe « témoin » et de 18 ans dans le groupe « intervention ». La patiente la plus âgée dans le groupe « témoin » avait 41 ans, celle du groupe « intervention » avait 44 ans. Dans le groupe « témoin », 20% des femmes avaient plus de 35 ans, elles étaient 13,4% dans le groupe « intervention » (p=0,2397).

L'IMC était, en moyenne, de 27,2 kg/m² (+/- 5,6 kg/m²) dans le groupe « témoin » et de 28,3 kg/m² (+/- 5,5 kg/m²) dans le groupe « intervention ». Cette différence n'était pas

significative. Dans le groupe « témoin », les IMC des patientes variaient entre 18,5 kg/m² et 47 kg/m². Dans le groupe « intervention », l'IMC le plus bas était à 18,4 kg/m², le plus haut à 47,7 kg/m².

66% des femmes du groupe « témoin » avaient un IMC supérieur à 25 kg/m², parmi ces femmes, 24% étaient obèses (IMC $\geq$ 30 kg/m²). Dans le groupe « intervention », 76,8% des femmes présentaient un IMC supérieur à 25 kg/m², 35,4% étaient obèses. Ces différences n'étaient pas significatives.

Dans le groupe « témoin », 39% des femmes avaient un antécédent de diabète au premier degré, 31,7% dans le groupe « intervention » (p = 0,3).

Il y avait significativement plus de femmes présentant un antécédent personnel de diabète gestationnel dans le groupe « intervention » que dans le groupe « témoin » (2% vs 12,2% ; p < 0,05).

Un antécédent de macrosomie était présent chez 9% des femmes du groupe « témoin » et chez 3,7% des femmes du groupe « intervention ».

La figure 10 présente la répartition des différents facteurs de risque selon le groupe, le tableau 5, les caractéristiques des deux groupes étudiés.

Le nombre moyen de facteurs de risque était identique dans les deux groupes à 1,4.

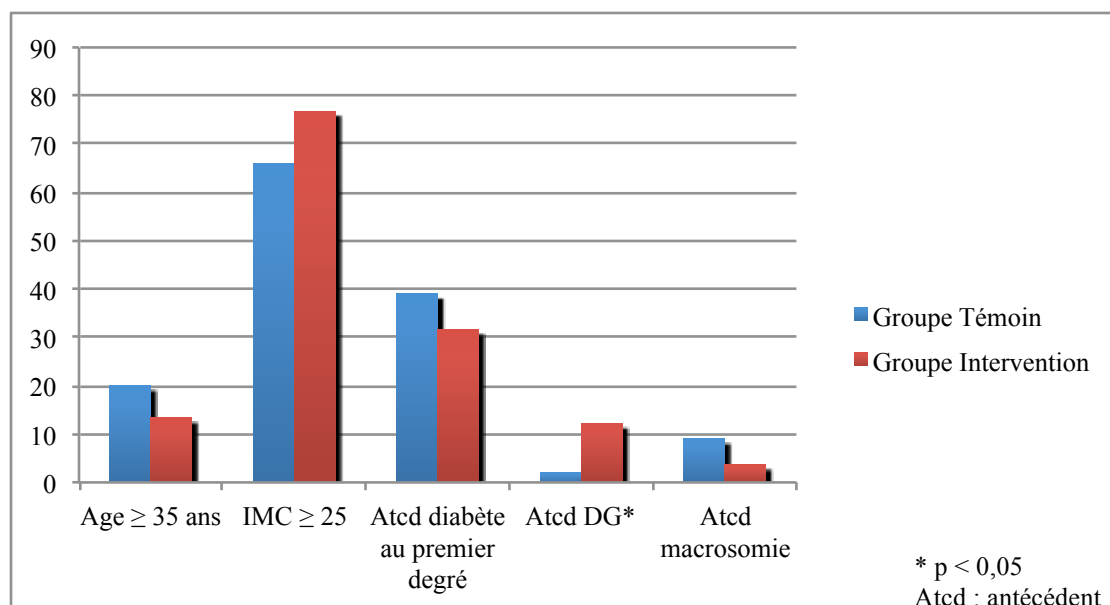


Figure 10 : Facteurs de risque dans chaque groupe étudié

Tableau 5 : Description des caractéristiques de la population selon le groupe

Caractéristiques	Témoin (2011)			Intervention (2012)			p
	n	%/moy	ET	n	%/moy	ET	
Age	100	28,7	5,6	82	28,2	5,8	0,5111
IMC	100	27,2	5,6	82	28,3	5,5	0,1977
IMC en classe							0,1484
< 25	34	34		19	23,2		
≥ 25 et < 30	42	42		34	41,5		
≥ 30	24	24		29	35,4		
Age ≥ 35 ans	20	20		11	13,4		0,2397
IMC ≥ 25	66	66		63	76,8		0,1096
Atcd de diabète au premier degré	39	39		26	31,7		0,3070
DG lors d'une précédente grossesse	2	2		10	12,2		0,0058
Macrosomie lors d'une précédente grossesse	9	9		3	3,7		0,1485
Nombre de facteurs de risque	100	1,4	0,6	82	1,4	0,6	0,8507

Atcd : antécédent ; DG : diabète gestationnel ; moy : moyenne ; n : nombre de patientes ; ET : écart-type

III.2 Effet de l'intervention sur la survenue du diabète gestationnel

L'analyse statistique de comparaison des deux groupes a permis de mettre en évidence une différence statistiquement significative de l'incidence du diabète gestationnel. Dans le groupe « témoin », 25% des femmes ont présenté un diabète gestationnel contre 12,2% dans le groupe « intervention » ($p = 0,03$). Après ajustement sur les différents facteurs de risque, cette différence reste significative (annexe 6). Les femmes ayant bénéficié de l'intervention ont 2,7 fois moins de risque de développer un diabète gestationnel que les femmes qui n'ont pas bénéficié (OR ajusté : 0,37 ; IC à 95% : 0,17-0,85 ; $p = 0,0181$).

III.3 Objectifs associés (tableau 6)

III.3.1 L'insulinothérapie

Pour 6 patientes du groupe « témoin » présentant un diabète gestationnel, le recours à l'insulinothérapie a été nécessaire. Aucune patiente du groupe « intervention » n'a relevé de la mise en place de ce traitement.

Cette différence n'était pas statistiquement significative ($p = 0,1519$).

Tableau 6 : Comparaison de la survenue des différents paramètres étudiés dans le groupe témoin et dans le groupe intervention

Caractéristiques	Témoins (2011)			Intervention (2012)			p
	N	%/moy	ET	N	%/moy	ET	
Diabète gestationnel	25	25		10	12,2		0,0292
Insulinothérapie	6	24		0	0		0,1519
Prise de poids à 6 mois	100	6,4	3,8	82	4,7	4,1	0,004
Prise de poids en 6 et 9 mois	100	5	3,9	66	4,5	2,8	0,4402
Prise de poids totale	100	11,3	5,9	66	9,1	5,9	0,0182
Poids de naissance (g)	100	3407,8	513,5	66	3317,5	481,6	0,2573
Macrosomie	13	13		4	6,1		0,1490
Césarienne	20	20		13	19,7		0,9243

III.3.2 La prise de poids

Il y avait une différence significative dans la prise de poids entre les deux groupes au sixième mois de grossesse. Les patientes du groupe « témoin » ont en effet pris davantage de poids que les patientes du groupe « intervention » (6,4 kg vs 4,7 kg ; $p = 0,004$) et ce, même après ajustement sur l'IMC préconceptionnel. A 6 mois et à IMC égal, une patiente du groupe « intervention » a pris, en moyenne, 1,5 kg en moins qu'une patiente du groupe « témoin ».

La prise de poids entre 6 et 9 mois n'était pas significativement différente entre les deux groupes ($p = 0,44$). Les femmes du groupe « témoin » prenaient en moyenne 5 kg (+/- 3,9 kg), celles du groupe « intervention » en moyenne 4,5 kg (+/- 2,8 kg).

La prise de poids totale était significativement plus importante ($p = 0,018$) dans le groupe témoin (11,3 kg +/- 5,9 kg) que dans le groupe intervention (9,1 kg +/- 5,9 kg). Cette différence persistait après ajustement sur l'IMC préconceptionnel (annexe 7) : à IMC égal, une patiente du groupe « témoin » a pris, en moyenne, 1,8 kg de plus qu'une patiente du groupe « intervention ».

La figure 11 présente la prise de poids des femmes de chaque groupe jusqu'à la réalisation de l'HGPO au 6^e mois, la prise de poids entre 6 et 9 mois et la prise de poids totale.

Les femmes dont l'IMC était supérieur ou égal à 25 kg/m² prenaient significativement moins de poids que les femmes de corpulence normale.

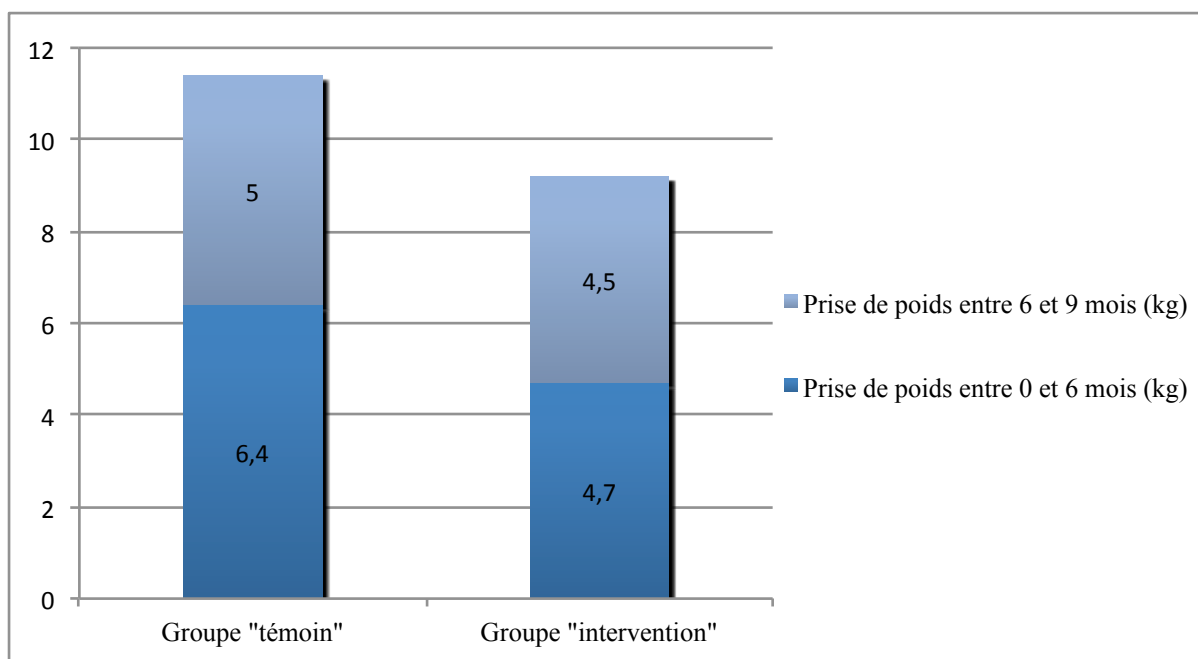


Figure 11 : Prise pondérale au cours de la grossesse dans les deux groupes étudiés

III.3.3 Les facteurs de risque

L'analyse de données de cette étude n'a pas permis de mettre en évidence d'association entre les différents facteurs de risque et la survenue du diabète gestationnel. Aucun facteur de risque n'apparaissait davantage lié à ce risque.

III.3.4 Les paramètres obstétricaux

III.3.4.1 Macrosomie

Le poids moyen des nouveau-nés était de 3407,8g (+/- 513,5g) dans le groupe « témoin » et de 3317,5g (+/- 481,6g) dans le groupe « intervention ». Cette différence n'était pas significative ($p = 0,2573$).

Dans le groupe « témoin », la prévalence de la macrosomie était de 13% contre 6,1% dans le groupe « intervention ». Il n'y avait pas de différence statistiquement significative concernant la survenue d'une macrosomie entre les deux groupes ($p = 0,1490$).

Par ailleurs, l'analyse par régression logistique (annexe 8) a permis d'observer que la corpulence maternelle et l'antécédent de macrosomie étaient statistiquement liés au risque de macrosomie. Ainsi, pour chaque augmentation d'1 kg/m² d'IMC maternel préconceptionnel,

le risque de macrosomie était multiplié par 1,09 (IC à 95% : 1-1,18 ; $p = 0,04$), l'antécédent d'enfant macrosome multipliait ce risque par 6,52 (IC à 95% : 1,63-26,12 ; $p = 0,0081$).

III.3.4.2 Césarienne

Dans le groupe « témoin », 20% des femmes ont subi une césarienne, elles étaient 19,4% dans le groupe « intervention »

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative ($p = 0,9243$) entre ces groupes.

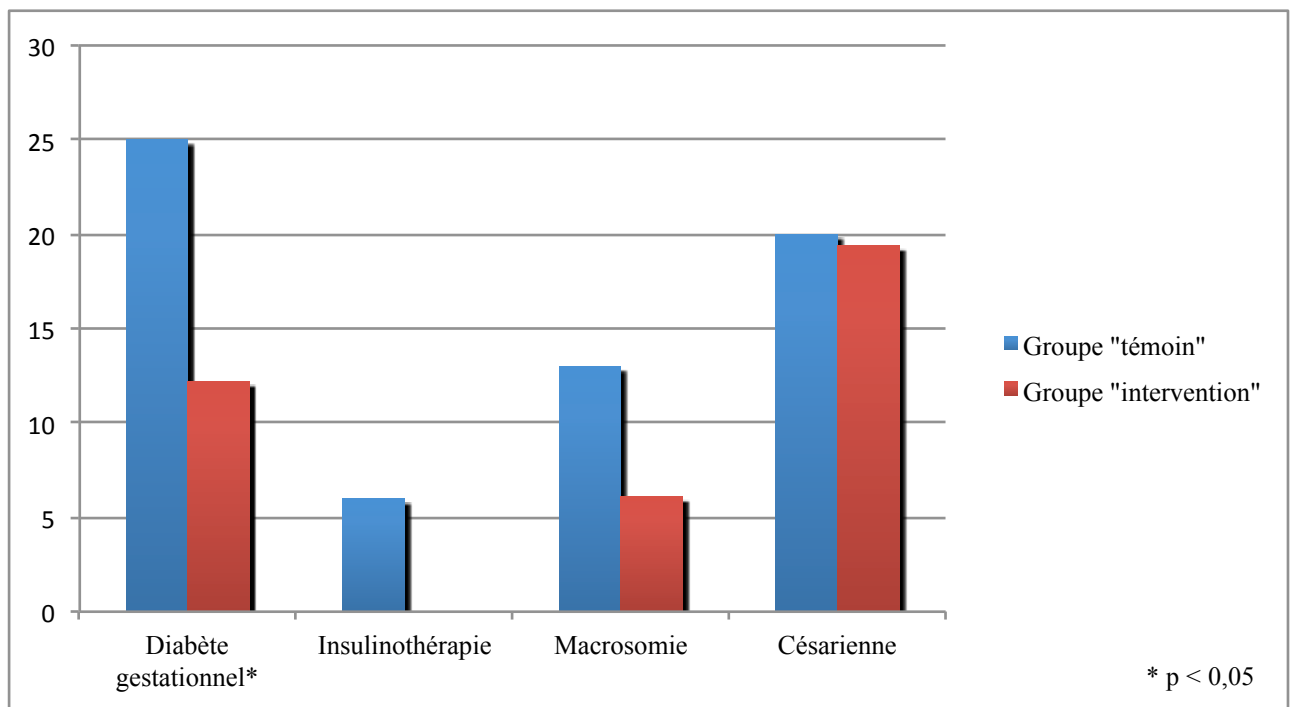


Figure 12 : Effet de l'intervention sur les différents paramètres étudiés : diabète gestationnel, nécessité d'une insulinothérapie, macrosomie et césarienne

IV Discussion

IV.1 Points forts et limites de l'étude

IV.1.1 Points forts

Comme nous l'avons vu, le diabète gestationnel est une pathologie dont la prévalence s'accroît partout dans le monde. Elle est à l'origine de complications à court mais également à long terme pour la mère et l'enfant. Très peu d'études ont ciblé spécifiquement la prévention du diabète gestationnel en objectif principal. A notre connaissance, aucun travail n'a été publié à ce sujet en France.

Un intérêt de notre travail réside dans sa reproductibilité. En effet, les consultations ont été incluses dans le suivi des femmes enceintes, dès le début de la grossesse. Comparativement à d'autres travaux [147] basés sur des programmes sportifs spécifiques, la prise de certains médicaments comme la metformine, des régimes à index glycémique bas ou haut, ou à faible teneur en lipides ou encore des régimes très restrictifs, notre intervention est simple, basée sur les recommandations françaises ce qui la rend plus accessible et facilement applicable dans les différents centres de suivi de grossesse.

De plus, les explications ont été données de manière claire et précise aux patientes incluses dans cette étude. Les conseils hygiéno-diététiques dispensés étaient considérés comme surs et sans danger pour les femmes, car validés par les experts français. La remise du livret PNNS à chaque patiente lors de la première consultation et d'une feuille de répartition écrite personnalisée de l'alimentation conseillée leur permettaient d'avoir des outils facilement disponibles à domicile. L'entretien de suivi avait pour objectif de faire un bilan mensuel avec la patiente afin d'identifier les problèmes, d'y apporter des solutions adaptées et de l'encourager à poursuivre les efforts débutés. De ce fait, le taux d'abandon a été faible (7,3%).

L'efficacité de ces conseils hygiéno-diététiques dans la prévention du diabète gestationnel est suggérée par certains travaux, notamment ceux montrant l'effet protecteur des acides gras polyinsaturés [3], l'effet délétère des acides gras saturés [4] ou encore l'effet négatif d'apports alimentaires importants en lipides et faibles en glucides [46].

Par ailleurs, bien qu'il n'y ait pas eu de randomisation, les critères d'inclusion et d'exclusion ont été appliqués de manière semblable dans les deux groupes. Le dépistage et le

diagnostic du diabète gestationnel répondaient aux mêmes recommandations [2] qu'il y ait eu une intervention ou non. Le recueil de données dans les dossiers a été réalisé minutieusement. Cette méthode a supprimé le risque de biais de contamination, biais qui aurait pu être observé dans le cas d'une étude randomisée monocentrique.

Enfin, la grossesse est en elle-même une période idéale pour cibler les changements de mode de vie et notamment d'un point de vue hygiéno-diététique. C'est un moment privilégié au cours duquel les futures mères sont impliquées, motivées et réceptives pour leur propre bien-être et surtout celui de leur enfant. Cette intervention peut également constituer une première approche, notamment avec les femmes en surcharge pondérale ou présentant des troubles du comportement alimentaire, en vue d'un suivi à plus long terme.

IV.1.2 Limites

Une des limites importante de ce travail est l'absence de randomisation. Du fait de la petite taille prévisible de l'échantillon, nous avons choisi, au début de l'étude de ne pas randomiser afin d'optimiser le nombre de patientes incluses dans chaque groupe et donc le nombre de patientes pouvant bénéficier de l'intervention. L'absence de randomisation est donc à l'origine d'une diminution de la puissance de notre étude.

Cependant, les groupes étaient comparables en dehors de l'antécédent de diabète gestationnel qui était plus fréquent parmi les femmes du groupe « intervention ». Cette différence, statistiquement significative, aurait pu limiter la comparabilité de nos échantillons. Toutefois, l'effet de notre intervention a été analysé après ajustement sur les différents facteurs de risque, dont l'antécédent de diabète gestationnel, ce qui a permis de réduire ce biais. Par ailleurs, cette différence faisait de notre groupe « intervention » un groupe plus à risque de survenue d'un diabète gestationnel, ce biais aurait donc pu réduire l'effet préventif de notre intervention et non le surestimer. Enfin, cette différence peut être expliquée par un effet « sous-déclaratif » conséquence du recueil de données sur dossiers qui, même s'il est bien réalisé, reste moins précis que l'interrogatoire direct de la patiente tel qu'il a été mené dans le cadre de notre intervention. Dans l'étude de Luoto *et al.* [148], étude randomisée sur la prévention primaire du diabète gestationnel, l'antécédent personnel de diabète gestationnel était présent chez 11,9% des patientes du groupe intervention et chez 10,6% des patientes du groupe recevant le suivi usuel. Ces résultats se rapprochent de ceux retrouvés dans le groupe « intervention » (12,2%) de notre étude, dans une population nordique au sein de laquelle la prévalence du diabète gestationnel est généralement plus basse qu'en France. Ces données

confirment notre hypothèse d'effet « sous-déclaratif » induit par le recueil de données rétrospectif dans l'échantillon « témoin ». Par ailleurs, il est à souligner qu'avant 2010, il n'existait pas de consensus sur le diagnostic et le dépistage du diabète gestationnel, les critères étaient alors appliqués de manière hétérogène et pouvaient aboutir, comme nous l'avons vu au début de ce travail, à des prévalences différentes selon le test de dépistage choisi. Cette remarque peut également partiellement expliquer la différence observée et la difficulté de relever précisément cet antécédent quelque soit la population.

Du fait de l'absence de randomisation, il nous a été difficile d'évaluer certaines données concernant la survenue de complications obstétricales, notamment celles ayant nécessité le transfert de la patiente et l'accouchement dans une maternité de niveau II ou III.

Enfin, la taille de notre échantillon était petite, limitant la puissance de l'étude. Toutefois, ces données concernent les 9 premiers mois de cette étude et le travail se poursuit afin d'affiner les résultats observés.

IV.2 Effet de l'intervention sur la prévention du diabète gestationnel

IV.2.1 La prévalence du diabète gestationnel

Notre étude a permis d'évaluer l'effet de la mise en place de règles hygiéno-diététiques en prévention primaire du diabète gestationnel dans un groupe de patientes à risque. En comparant notre groupe de patientes ayant bénéficié de l'intervention à un groupe de patientes « témoin » dont la grossesse s'est déroulée l'année précédente et ayant reçu un suivi classique, notre travail montre une diminution significative du risque de survenue d'un diabète gestationnel après intervention. De nombreuses études se sont intéressées au diabète gestationnel et à l'importance de son dépistage, de son diagnostic et de sa prise en charge dans la prévention de la morbi-mortalité materno-fœtale. L'étude HAPO [89] a montré qu'il existait une relation linéaire et continue entre le niveau de la glycémie maternelle lors de l'HGPO et la survenue de complications comme la macrosomie et l'hyperinsulinisme fœtal. Plusieurs études [100-102] ont par ailleurs mis en évidence l'effet bénéfique du traitement du diabète gestationnel sur la survenue des complications qui y sont liées. La mise en place de règles « hygiéno-diététiques » fait partie intégrante de la prise en charge de cette pathologie et permet souvent de contrôler un diabète gestationnel.

Par ailleurs, de nombreuses études [149-151] ont montré que le diabète de type 2 pouvait être prévenu ou différé par des interventions sur le mode de vie (diététique et activité physique) chez les patientes à risque. Or, comme nous l'avons vu dans la première partie de ce travail, la physiopathologie du diabète de type 2 et du diabète gestationnel sont proches et le diabète gestationnel pourrait correspondre à une étape précoce de la maladie diabétique.

On peut donc supposer que ces mêmes interventions sur le mode de vie des femmes à risque de diabète gestationnel puissent prévenir sa survenue. Toutefois, peu d'études se sont spécifiquement intéressées à ce sujet et les résultats ne sont pas aussi affirmatifs que nous pouvions l'attendre.

Dans la méta-analyse d'Oostdam et *al.* [147], l'incidence du diabète gestationnel était significativement plus basse chez les femmes qui bénéficiaient d'une intervention diététique seule que chez celles recevant un suivi usuel. Les études incluses dans ce travail avaient en commun de réduire les apports énergétiques totaux et de limiter la prise de poids maternelle. Toutefois, ces interventions étaient variables et hétérogènes et d'autres mesures étaient associées à la diététique et pouvaient renforcer l'effet des règles hygiéno-diététiques simples.

Trois autres méta-analyses [152-154] regroupant des travaux réalisés majoritairement chez des femmes en surpoids ou obèses rapportaient une tendance à la réduction du risque de survenue d'un diabète gestationnel lors d'une intervention par mesures hygiéno-diététiques (diététique, activité physique ou mixte). Cet effet était significatif dans l'une de ces méta-analyses [152], dans un sous-groupe de patientes ayant bénéficié d'une intervention diététique seule. Ces travaux et la plupart des études qu'ils incluent, avaient pour objectif principal d'évaluer l'effet de ces interventions sur la prise pondérale au cours de la grossesse. De ce fait, la qualité de ces données est insuffisante pour conclure sur les objectifs associés notamment sur l'effet de ces interventions sur le risque de développer un diabète gestationnel. Par ailleurs, les études incluses dans ces méta-analyses étaient d'une part, pour la majorité d'entre-elles, de petite taille et d'autre part, la nature des interventions menées étaient là encore hétérogène.

Enfin, pour l'ensemble de ces méta-analyses, il n'est pas précisé quelles étaient les méthodes de diagnostic et de dépistage utilisées pour le diabète gestationnel. La plupart de ces travaux a été réalisée avant la publication du consensus international [1] sur le dépistage et le diagnostic du diabète gestationnel, la comparabilité des études est donc discutable.

Parmi les travaux inclus dans les méta-analyses précédemment citées, l'un s'est spécifiquement intéressé à l'effet d'une intervention hygiéno-diététique sur l'incidence du diabète gestationnel. Il s'agit de l'étude de Luoto *et al.* [148], randomisée, menée dans une population de 319 femmes à risque de présenter un diabète gestationnel. Parmi elles, 219 ont bénéficié d'une intervention associant diététique et activité physique. Cette étude n'a pas mis en évidence d'effet préventif significatif de cette intervention. La population étudiée était un peu plus âgée mais incluait des patientes ayant un IMC moyen inférieur et moins fréquemment en surpoids ou obèse que dans notre échantillon. Il y avait davantage de femmes avec une histoire familiale de diabète mais les antécédents au premier et au second degrés étaient retenus, contrairement à notre étude. Par ailleurs, il s'agit d'une population nordique où, comme nous l'avons vu précédemment, la prévalence du diabète gestationnel est basse. Tous ces éléments nous font supposer que cette population était moins « à risque » que la nôtre et l'échantillon insuffisant pour mettre en évidence une différence significative.

L'étude randomisée de Wolff *et al.* [155], chez la femme enceinte obèse suggère que le contrôle de la prise pondérale est réalisable par le biais d'intervention diététique et qu'il permet de réduire la détérioration du métabolisme glucidique.

Concernant l'activité physique, les données sont également variables. Dempsey *et al.* [144] ont montré que les femmes qui participaient à une activité physique dite « récréative », c'est-à-dire une activité physique de loisir, lors des 20 premières semaines de grossesse avaient un risque de diabète gestationnel réduit de 48% par rapport à un groupe de femmes dites « inactives ». Cette réduction du risque était encore plus importante si la pratique de cette activité était également présente avant la grossesse. Dans la méta-analyse de Oostdam [147], l'activité physique seule ne permettait pas de réduire significativement le risque de diabète gestationnel. Il existe enfin des controverses relatives à l'influence de l'activité physique sur le type d'accouchement. Certains auteurs rapportent un effet négatif de cette activité [156] avec un risque augmenté de césarienne, d'autres études [157] affirment que l'activité physique n'a pas d'influence sur ce paramètre. Dans ce contexte, il semble plus prudent de favoriser les activités d'intensité modérée n'ayant pas d'effets obstétricaux défavorables.

Les résultats de notre travail confirment ainsi significativement, les tendances observées dans la littérature en matière de prévention du diabète gestationnel chez les femmes à risque. Si l'effet de la diététique semble être important, l'association à une activité physique

modérée est intéressante. Toutefois, les données disponibles sont, jusqu'à présent, limitées et les échantillons de populations étudiées sont, pour la plupart, de petite taille.

IV.2.2 La mise en place de l'insulinothérapie

Aucune patiente du groupe « intervention » ayant développé un diabète gestationnel n'a eu recours à l'insuline pour contrôler son équilibre glycémique. Si l'on admet que la mise en place d'une insulinothérapie est corrélée à la sévérité du diabète gestationnel, on pourrait supposer que les patientes ayant bénéficié de notre intervention, développerait un diabète gestationnel moins sévère. Cette tendance a été observée mais n'était pas significative probablement du fait de la petite taille de l'échantillon (24% des patientes du groupe « témoin » ont eu recours à l'insuline pour traiter leur diabète, aucune dans le groupe « intervention »). L'étude de Luoto *et al.* [148] n'a pas mis en évidence de différence significative (3,7% dans le groupe intervention et 5,1% dans le groupe témoin, $p=0,41$) concernant ce paramètre.

Des travaux avec un plus grand effectif pourraient étudier plus précisément ce paramètre et confirmer cette tendance.

IV.3 Effet de l'intervention sur les autres paramètres

IV.3.1 La prise de poids maternelle

Comme nous pouvions l'attendre, la mise en place de notre intervention a permis de réduire la prise de poids maternelle. L'objectif principal de notre travail était d'évaluer l'effet de l'intervention sur le risque de survenue d'un diabète gestationnel, le suivi a été mensuel jusqu'à la réalisation de l'HGPO et la prise de poids, sur cette période, était significativement différente entre les deux groupes. La prise de poids entre 6 et 9 mois n'était pas significativement plus faible dans le groupe intervention. Toutefois la prise de poids totale était significativement plus élevée ($p < 0,05$) dans le groupe n'ayant pas bénéficié d'une intervention (11,3 kg) que dans l'autre groupe (9,1 kg), même après ajustement sur l'IMC préconceptionnel. Cette différence sur la prise pondérale totale était certainement liée à celle observée lors des six premiers mois. Ceci s'explique en partie par le design de l'étude qui devait initialement porter sur les six premiers mois, jusqu'à réalisation de l'HGPO. Le suivi a en effet été régulier sur cette période. Par la suite, seules les patientes qui le souhaitaient, pouvaient poursuivre ce suivi. Toutefois, même si les effets n'ont pas été significatifs entre 6

et 9 mois, il n'y a pas eu de « rebond » à l'arrêt du suivi puisque cet effet était maintenu en fin de grossesse. Il serait intéressant d'évaluer si cette absence d'effet entre 6 et 9 mois est la résultante d'un suivi plus aléatoire et si de ce fait, il nous faudrait davantage encourager les patientes à poursuivre cette prise en charge jusqu'à la fin de la grossesse.

Dans la méta-analyse de Thangaratinam *et al.* [153], la prise de poids était plus basse chez une femme ayant bénéficié d'une intervention (diététique, activité physique ou combinaison des deux) que chez une femme du groupe témoin. Ces femmes prenaient en moyenne 1,42 kg en moins lorsqu'elles bénéficiaient de la mise en place de « règles hygiéno-diététiques ». Dans l'étude de Luoto *et al.* [148], il n'y avait pas de différence significative, en cas d'intervention, sur la prise de poids maternelle, avec nous le rappelons, une population de femmes dont l'IMC de départ était plus bas que dans notre étude.

L'étude EDEN est une étude de cohorte française, menée en France, dont l'objectif était d'établir l'importance des déterminants précoces sur la santé des individus. Cette étude [158] a montré que la variation pondérale de la mère au premier trimestre de grossesse pouvait avoir une influence sur la croissance fœtale. En effet, une prise de poids à cette période s'associait à une élévation du poids de naissance indépendamment des variations pondérales aux second et troisième trimestres de grossesse. L'effet de la prise pondérale maternelle sur le développement placentaire en serait l'explication. Cette donnée renforce l'importance du contrôle de cette prise de poids dès le début de la grossesse.

Enfin, si l'on sait qu'une prise de poids maternelle excessive peut avoir des effets délétères sur le déroulement de la grossesse et sur l'accouchement [140], notamment du fait de la macrosomie, un gain pondéral important peut être le point de départ d'une obésité ou majorer un surpoids existant [141]. Il n'est ainsi pas rare de retrouver dans l'histoire pondérale d'une femme obèse, une prise de poids excessive lors de ses grossesses.

IV.3.2 La macrosomie

Nous nous sommes également intéressés à l'effet de notre intervention sur le poids de naissance et sur la macrosomie. Le diabète gestationnel et la prise de poids maternelle sont des facteurs classiquement associés à la macrosomie. Dans notre travail, ces deux paramètres étaient améliorés par l'intervention. Le taux de macrosomie était inférieur dans le groupe intervention (6,1% vs 13%), mais cette différence n'était pas significative d'un point de vue statistique.

L'étude de Luoto *et al.* [148], bien qu'elle n'ait pas permis de mettre en évidence de différence concernant la prévalence du diabète gestationnel, a observé un poids de naissance des enfants significativement inférieur ($p = 0,035$) dans le groupe de femmes ayant bénéficié d'une intervention (3532 g +/- 514 g) que dans le groupe témoin (3659 g +/- 455 g). Par ailleurs, il y avait plus d'enfants « large for gestational age », c'est-à-dire dont le poids de naissance était supérieur au 90^e percentile pour l'âge gestationnel, dans le groupe témoin ($p < 0,05$). Il n'y avait pas de différence concernant le nombre d'enfants « small for gestational age », c'est-à-dire ayant un poids de naissance inférieur au 10^e percentile pour l'âge gestationnel, ni concernant la survenue d'événements indésirables, entre les deux groupes.

Dans la méta-analyse de Thangaratinam *et al.* [153], il y avait une tendance à la réduction du risque pour le paramètre « large for gestational age » défini ici par un poids de naissance supérieur au 90^e percentile ou à 4000 g, après une intervention (diététique, activité physique ou mixte), sans que cette différence ne soit statistiquement significative.

Le manque de puissance de notre étude lié à la petite taille de l'échantillon pourrait expliquer l'absence de significativité.

IV.3.3 Le taux de césarienne

Notre travail n'a pas permis de mettre en évidence de diminution significative du nombre de césariennes en cas de mise en place de règles hygiéno-diététiques. Du fait de la réduction du nombre de diabète gestationnel mais également de la plus faible prise de poids maternelle dans le groupe intervention, nous pouvions attendre une diminution de ce paramètre dans le groupe intervention. En l'absence de différence significative sur la prévalence de la macrosomie et du fait de la non prise en compte des autres facteurs de risque de césarienne, il est difficile d'interpréter ce résultat.

L'étude randomisée de Wolff *et al.* [152] ainsi que la méta-analyse d'Oteng-Ntim *et al.* [154] n'ont également pas permis de mettre en évidence de différence significative sur la survenue de ce paramètre en cas d'intervention sur le mode de vie.

Comme nous l'avons vu, il existe des facteurs de confusion entre le risque de survenue d'un diabète gestationnel et d'une césarienne. La relation entre ces deux paramètres est donc discutée et ce d'autant plus que les travaux sur la prise en charge du diabète gestationnel n'ont pas observé d'influence du traitement sur le risque de recours à une césarienne [100,101].

IV.4 Perspectives

Qualité des apports alimentaires

Certains régimes alimentaires préconceptionnels seraient associés à un risque augmenté de diabète gestationnel. C'est ce qui est mis en évidence la Nurses Health Study II [160], étude prospective menée auprès de 13 110 femmes. Ce travail a permis d'identifier et de comparer l'effet de deux régimes : l'un dit « équilibré », caractérisé par des apports importants en fruits, légumes verts, volaille, poisson et l'autre nommé « modèle occidental », essentiellement basé sur une consommation abondante de viande rouge, viande transformée, produits céréaliers raffinés, confiseries, frites et pizza. L'analyse après ajustement sur les facteurs de risque du diabète gestationnel a montré une association forte entre le risque de survenue de cette pathologie et le régime type occidental alors que le régime « équilibré » était inversement corrélé à ce risque. L'association entre la consommation de viande rouge ou de viande transformée et le risque de diabète gestationnel était également significative.

Cette dernière donnée est particulièrement intéressante. En effet, certains travaux ont montré que les nitrosamines pouvaient avoir une toxicité sur la cellule β [160]. Or, ces produits sont formés à partir de nitrites, fréquemment utilisés pour la conservation des viandes.

Par ailleurs, les produits de glycation avancée, provenant majoritairement de l'alimentation, en particulier de la viande et des produits « gras », seraient à l'origine d'une augmentation du risque de survenue et de progression d'un diabète de type 2 [161].

Enfin, le GLP-1, incrétine impliquée dans la régulation du métabolisme glucidique, permet de moduler la sécrétion d'insuline, diminuer la sécrétion de glucagon, ralentir la vidange gastrique et réduire la prise alimentaire. Chez le patient présentant un diabète de type 2, sa sécrétion pourrait être stimulée par la consommation de certains nutriments, notamment, les acides gras mono-insaturés [162].

Les derniers travaux relatés [160-162] concernent davantage le diabète de type 2 mais pourraient, du fait des similitudes physiopathologiques, être également vérifiés dans le cas du diabète gestationnel.

Ces observations expliqueraient partiellement l'effet bénéfique de notre intervention consistant à « rééquilibrer » l'alimentation des femmes à risque de diabète gestationnel mais

surtout, si elles sont confirmées par d'autres travaux, elles pourraient permettre d'ajuster et d'adapter les régimes alimentaires des populations concernées.

Devenir métabolique

Nous pouvons supposer qu'en améliorant la qualité des apports nutritionnels et l'équilibre glycémique des femmes enceintes, il puisse y avoir un impact à la fois sur le devenir métabolique de la mère et de l'enfant.

D'une part, au delà des effets bénéfiques à court terme sur la grossesse et la prise de poids maternelle, nous pouvons penser que ce type d'intervention sur le mode de vie des femmes enceintes puisse avoir un effet favorable sur le devenir métabolique de la mère. En effet, comme nous l'avons vu en première partie de ce travail, la survenue d'un diabète gestationnel expose la mère à un risque augmenté de développer un diabète de type 2 à plus ou moins long terme. La réduction de la prévalence du diabète gestationnel mais surtout la mise en place de règles hygiéno-diététiques, si elles sont poursuivies après la grossesse, pourraient contribuer à réduire ce risque. Nous pouvons penser que l'observance et la motivation maternelle vis-à-vis de ces contraintes imposées pendant la grossesse soient moindres après l'accouchement, toutefois, il paraît peu pensable que cette intervention soit sans conséquence sur le mode de vie de ces femmes par la suite.

D'autre part, comme nous l'avons étudié précédemment, l'exposition fœtale au diabète gestationnel pourrait majorer le risque de survenue ultérieure d'un diabète de type 2 chez l'enfant [127] notamment par le biais de l'hyperinsulinémie fœtale. Notre intervention, en prévenant la survenue du diabète gestationnel, pourrait réduire ce risque.

Il semble également indispensable de s'intéresser à l'hypothèse de l'origine développementale de la santé et des maladies (DOHaD). Ce concept résulte de travaux initiaux [163] menés par le groupe de l'épidémiologiste britannique David Barker. Ces observations rapportaient que les enfants ayant un petit poids de naissance, lié à une sous-nutrition maternelle, avaient un risque accru de développer des complications cardiovasculaires ou un diabète de type 2, indépendamment de tout autre facteur de risque. Ces travaux ont permis de démontrer l'effet potentiel de la vie intra-utérine et de soulever la question de l'origine précoce, intra-utérine, de certaines pathologies. Ces données ont été confirmées par d'autres travaux, notamment par les résultats de l'étude de cohorte menée à Haguenau [164].

Ces observations ont donné naissance à la notion de « programmation fœtale ». L'environnement maternel périconceptionnel peut ainsi modifier la structure et/ou la fonction de différents organes du fœtus notamment par le biais de modifications épigénétiques (méthylation de l'ADN, modifications des histones). Or, les paramètres nutritionnels ont un rôle de co-facteur important dans la modulation de l'expression des gènes au cours de ces processus épigénétiques. De ce fait, les déséquilibres nutritionnels et métaboliques de la mère pendant la gestation peuvent être à l'origine d'une « programmation épigénétique » anormale, notamment par modification des profils de méthylation de l'ADN, et de conséquences néfastes sur la santé de l'enfant. Ces désordres épigénétiques liés à un déséquilibre alimentaire ou à des perturbations métaboliques peuvent survenir au cours de la gamétogénèse, de la fécondation et du développement de l'embryon et avoir des répercussions à l'âge adulte [165]. Ces mécanismes doivent être précisés, de nombreux travaux sont actuellement en cours. Ces nouvelles connaissances permettraient de comprendre si des adaptations diététiques ou d'autres thérapeutiques peuvent modifier ou « reprogrammer » le futur métabolique de l'enfant.

Conclusion

Le diabète gestationnel est une complication fréquente de la grossesse. Il est à l'origine de complications à court terme et à long terme à la fois pour la mère et l'enfant. L'augmentation de sa prévalence dans le contexte d'« épidémie » d'obésité et de diabète souligne l'importance de prévenir cette pathologie dans la population à risque.

Notre étude d'intervention, basée sur des règles simples d'équilibre alimentaire et d'activité physique, a permis de suivre 82 patientes à risque de diabète gestationnel sur les 9 premiers mois de l'année 2012. Nous avons mis en évidence une diminution significative du risque de diabète gestationnel chez ces femmes à risque. Cette intervention est également associée à un meilleur contrôle de la prise de poids maternelle puisque les patientes ayant bénéficié d'une prise en charge nutritionnelle ont pris, en moyenne, moins de poids que les femmes ayant reçu un suivi classique. Une tendance à la diminution du risque de macrosomie était aussi observée.

Ces résultats sont encourageants et, l'effet bénéfique observé au cours de la grossesse, pourrait se pérenniser à distance. Un meilleur équilibre alimentaire de la mère, pendant mais également avant la grossesse, pourrait, en plus de l'impact favorable sur sa propre santé, améliorer l'environnement fœtal et avoir ainsi un effet positif sur le développement métabolique de celui-ci.

Ces données doivent bien sûr être confirmées. Peu d'études sont disponibles concernant la place des règles hygiéno-diététiques dans la prévention du diabète gestationnel, ni sur les modalités exactes de cette intervention. De plus, les habitudes alimentaires propres à chaque culture rendent difficile la généralisation de stratégies basées sur la diététique.

D'autres travaux, de plus forte puissance, randomisés ou à plus grande échelle, sont nécessaires, notamment en France, afin de confirmer les résultats que nous avons observé sur la prévention du diabète gestationnel voire sur les paramètres obstétricaux associés et, à distance l'impact sur le devenir métabolique de la mère et de l'enfant. La nutrition a un rôle important dans le déroulement de la grossesse, ces nouvelles données pourraient permettre de définir précisément sa place dans le suivi de ces grossesses à risque.

Bibliographie

- [1] International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, *et al.* International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010; 33(3): 676-82
- [2] Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF); Société francophone du diabète (SFD). Le diabète gestationnel. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2010; 39: S1-S42
- [3] Bo S, Menato G, Kezo A, Signorile A, Bardelli C, De Michieli F, *et al.* Dietary fat and gestational hyperglycaemia. *Diabetologia* 2001; 44(8): 972-8
- [4] Wang Y, Storlien LH, Jenkins AB, Tapsell LC, Jin Y, Pan JF, *et al.* Dietary variables and glucose tolerance in pregnancy. *Diabetes Care* 2000; 23(4): 460-4
- [5] Tobias DK, Zhang C, van Dam RM, Bowers K, Hu FB. Physical activity before and during pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2011; 34(1): 223-9
- [6] American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2012; 35Suppl1: S64-71
- [7] Haute Autorité de Santé. Recommandation de bonne pratique: Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Janvier 2013. [Consulté le 14/03/2013]. Disponible à partir de: URL: < http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04_reco_diabete_type_2.pdf >
- [8] Metzger BE, Coustan DR. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. The Organizing Committee. *Diabetes Care* 1998; Suppl2: B161-7
- [9] Galtier F. Definitions, epidemiology, risk factors. *Diabetes Metab* 2010; 36(6pT2): 628-51
- [10] Chu SY, Abe K, Hall LR, Kim SY, Njoroge T, Qin C. Gestational diabetes mellitus: all Asians are not alike. *Prev Med* 2009; 49(2-3): 265-8
- [11] Weijers RN, Bekedam DJ, Oosting H. The prevalence of type 2 diabetes and gestational diabetes mellitus in an inner city multi-ethnic population. *Eur J Epidemiol* 1998; 14(7): 693-9
- [12] Ostlund I, Hanson U. Occurrence of gestational diabetes mellitus and the value of different screening indicators for the oral glucose tolerance test. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82(2): 103-8
- [13] Kvetny J, Poulsen HF, Damgaard DW. Results from screening for gestational diabetes mellitus in a Danish country. *Dan Med Bull* 1999; 46(1): 57-9
- [14] Di Cianni G, Benzi L, Casadidio I, Orsini P, Rossi L, Fontana G, *et al.* Screening of gestational diabetes in Tuscany: results in 2000 cases. *Ann Ist Super Sanita* 1997; 33(3): 389-91
- [15] Murgia C, Berria R, Minerba L, Mallocci B, Daniele C, Zedda P, *et al.* Gestational diabetes mellitus in Sardinia: results from an early, universal screening procedure. *Diabetes Care* 2006; 29(7): 1713-4
- [16] Venditelli F, Riviere O, Crenn-Hebert C, Claris O, Tessier V, Pinquier D, *et al.* Audipog perinatal network. Part 1: principal perinatal health indicator, 2004-2005. *Gynecol Obstet Fertil* 2008; 36(11): 1091-100
- [17] Vèrier-Mine O, Vambergue A, Lemaire C, GoeusseP, Fontaine P. First French large scale screening of gestational diabetes mellitus (DIAGEST Study). *Diabetologia* 1994; 37(suppl1): A58
- [18] Benchimol M, Cosson E, Faure C, Carbillon L, Attali R, Uzan M. Comparison of two routine screening strategies for gestational diabetes mellitus: the experience of Jean-Verdier Hospital. *Gynecol Obstet Fertil* 2006; 34(2): 107-14
- [19] Sacks DA, Hadden DR, Maresh M, Deerochanawong C, Dyer AR, Metzger BE, Lowe LP, Coustan DR, Oats JJ, Persson B, Trimble ER; HAPO Study Cooperative Research Group. Frequency of gestational diabetes mellitus at collaborating centers based on IADPSG consensus panel-recommended criteria: the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *Diabetes Care* 2012; 35(3): 526-8
- [20] O' Sullivan EP, Avalos G, O'Reilly M, Denny MC, Gaffney G, Dunne F; Atlantic DIP collaborators. Atlantic Diabetes in Pregnancy (DIP): the prevalence and outcomes of gestational diabetes mellitus using new diagnostic criteria. *Diabetologia* 2011; 54(7): 1670-5
- [21] Association des Utilisateurs de Dossiers Informatisés en Pédiatrie, Obstétrique et Gynécologie. La santé périnatale en France. Tableau statistique [consulté en ligne le 03/11/2012]. Disponible à partir de : URL: <<http://www.audipog.net/tabloststat.php>>

- [22] Hunt KJ, Schuller KL. The increasing prevalence of diabetes in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2007; 34(2): 173-99
- [23] 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(5): 525.e1-5
- [24] Thorpe LE, Berger D, Ellis JA, Bettgowda VR, Brown G, Matte T, *et al.* Trends and racial/ethnic disparities in gestational diabetes among pregnant women in New York City, 1990-2001. *Am J Public Health* 2005; 95(9): 1536-9
- [25] Anna V, Van der Ploeg HP, Cheung NW, Huxley RR, Bauman AE. Sociodemographic correlates of the increasing trend in prevalence of gestational diabetes mellitus in a large population of women between 1995 and 2005. *Diabetes Care* 2008; 31(12): 2288-93
- [26] 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; 25(9): 1624-30
- [27] Osterman MJ, Martin JA, Menacker F. Expanded health data from the new birth certificate, 2006. *Natl Vital Stat Rep* 2009; 58(5): 1-24
- [28] Yue DK, Molyneaux LM, Ross GP, Constantino MI, Child AG, Turtle JR. Why does ethnicity affect prevalence of gestational diabetes? The underwater volcano theory. *Diab Med* 1996; 13: 748-752
- [29] American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2008 Jan; 38 Suppl1: S55-60
- [30] Tabak AG, Tamas G, Peterfalvi A, Bosnyak Z, Madarasz E, Rakoczi I, *et al.* The effects of paternal and maternal history of diabetes mellitus on the development of gestational diabetes mellitus. *J Endocrinol Invest* 2009; 32(7): 606-10
- [31] Kim C, Liu T, Valdez R, Beckles GL. Does frank diabetes in first-degree relatives of a pregnant woman affect the likelihood of her developing gestational diabetes mellitus or nongestational diabetes? *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201(6): 576.e1-6
- [32] Kim C, Berger DK, Chamany S. Recurrence of gestational diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetes Care* 2007; 30(5): 1314-9
- [33] Major CA, De Veciana M, Weeks J, Morgan MA. Recurrence of gestational diabetes: who is at risk? *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179(4): 1038-42
- [34] Spong CY, Guillermo L, Kuboshinge J, Cabalum T. Recurrence of gestational diabetes mellitus: identification of risk factors. *Am J Perinat* 1998; 15(1): 29-33
- [35] World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Geneva: WHO; 1999
- [36] Rauh-Hain JA, Rana S, Tamez H, Wang A, Cohen B, Cohen A, *et al.* Risk for developing gestational diabetes in women with twin pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009; 22(4): 293-9
- [37] 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(8): 1915-7
- [38] Boosma CM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Visser GH, Fauser BC, Macklon NS. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2006; 12(6): 673-83
- [39] Toulis KA, Goulis DG, Kolibianakis EM, Venetis CA, Tarlatzis BC, Papadimas I. Risk of gestational diabetes mellitus in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2009; 92(2): 667-77
- [40] Rudra CB, Sorensen TK, Leisenring WM, Dashow E, Williams MS. Weight characteristics and height in relation to risk of gestational diabetes mellitus. *Am J Epidemiol* 2007; 165(3): 302-8
- [41] Kousta E, Lawrence NJ, Penny A, Millauer BA, Robinson S, Johnston DG. Women with a history of gestational diabetes of European and South Asian origin are shorter than women with normal glucose tolerance in pregnancy. *Diabet Med* 2000; 17(11): 792-78
- [42] Yeung EH, Hu FB, Solomon CG, Chen L, Louis GM, Schisterman E, Willett WC, Zhang C. Life-course weight characteristics and the risk of gestational diabetes. *Diabetologia* 2010; 53(4): 668-78

- [43] Torloni MR, Betran AP, Horta BL, Nakamura MU, Atallah AN, Moron AF, *et al.* Prepregnancy BMI and risk of gestational diabetes: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Obes Rev.* 2009; 10(2): 194-203
- [44] Dempsey JC, Sorensen TK; Williams MA, Lee IM, Miller RS, Dashow EE, Luthy DA. Prospective study of gestational diabetes mellitus risk in relation to maternal recreational physical activity before and during pregnancy. *Am J Epidemiol* 2004; 159(7): 663-70
- [45] Retnakaran R, Qi Y, Sermer M, Connelly PW, Zinman B, Hanley AJ. Pre-gravid physical activity and reduced risk of glucose intolerance in pregnancy: the role of insulin sensitivity. *Clin Endocrinol* 2009; 70(4): 615-22
- [46] Saldana TM, Siega-Riz AM, Adair LS. Effect of macronutrient intake on the development of glucose intolerance during pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2004; 79(3): 479-86
- [47] Feld-Rasmussen U, Mathiesen ER. Endocrine disorders in pregnancy: physiological and hormonal aspects of pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25: 875-84
- [48] Lain KY, Catalano PM. Factors that affect maternal insulin resistance and modify fetal growth and body composition. *Metab Syndr Relat Disord* 2006 Summer; 4(2): 91-100
- [49] Catalano PM, Tyzbir ED, Roman NM, *et al.* Longitudinal changes in basal hepatic glucose production and suppression during insulin infusion in normal pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1992 Oct; 167: 913-919
- [50] Catalano PM, Tyzbir ED, Roman NM, Amini SM, Sims EAH. Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in nonobese pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165(6 Pt 1): 1667-72
- [51] Vambergue A, Valat AS, Dufour P, Cazaubiel M, Fontaine P, Puech F. Pathophysiology of gestational diabetes. *J Gynecol Obstet Reprod (Paris)* 2002; 31(6 Suppl): 4S3-4S10
- [52] Bowes SB, Hennessy TR, Umpleby AM, *et al.* Measurement of glucose metabolism and insulin secretion during normal pregnancy and pregnancy complicated by gestational diabetes. *Diabetologia* 1996; 39(8): 976-983
- [53] Pfeifer MA, Halter JB, Porte D Jr. Insulin secretion in diabetes mellitus. *Am J Med* 1981; 70(3): 579-88
- [54] Rieck S, Kaestner KH. Expansion of beta-cell mass in response to pregnancy. *Trends Endocrinol Metab* 2012; 21: 151-8
- [55] Abouna S, Old RW, Pelengaris S *et al.* Non β -cell progenitors of β -cells in pregnant mice. *Organogenesis* 2012; 6: 125-33
- [56] Van Assche FA, Aerts L, De Prins F. A morphological study of the endocrine pancreas in human pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1978; 85: 818-20
- [57] Butler AE, Cao-Minh C, Galasso R, *et al.* Adaptive changes in pancreatic beta cell fractional area and beta cell turnover in human pregnancy. *Diabetologia* 2012; 53: 2167-76
- [58] Bonde L, Vilsboll T, Nielsen T, Bagger JI, Savare JA, Holst JJ, *et al.* Reduced postprandial GLP-1 responses in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2013 Feb 13.
- [59] Valsamakis G, Margeli A, Vitoratos N, Boutsiadis A, Sakkas EG, Papadimitriou G, *et al.* The role of maternal gut hormones in normal pregnancy: fasting plasma active glucagon-like peptide 1 level is a negative predictor of fetal abdomen circumference and maternal weight change. *Eur J Endocrinol* 2010; 162(5): 897-903
- [60] Beck-Nielsen H, Kuhl C, Pedersen O, Bjerre-Christensen C, Nielsen TT, Klebe JG. Decreased insulin binding to monocytes from normal pregnant women. *J Endocrinol Metab* 1979; 49: 810-4
- [61] Andersen O, Kuhl C. Insulin receptor binding to monocytes and erythrocytes during normal human pregnancy. *Eur J Clin Invest* 1986; 16: 226-32
- [62] Friedman JE, Ishizuka T, Shao J, Huston L, Highman T, Catalano P. Impaired glucose transport and insulin receptor tyrosine phosphorylation in skeletal muscle from obese women with gestational diabetes. *Diabetes* 1999; 48(9): 1807-14
- [63] Bouglé A, Annane D. Les effets de l'insuline: de la cellule à l'organisme entier. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 2009; 28(5): e193-e199
- [64] Signalisation insuline en physiologie et pathologie. [consulté le 22/12/2012]. Disponible à partir de l'URL <http://www.chusa.jussieu.fr/disc/DCEM1/UE_PF/UE_Ferre_JC2007.pdf>
- [65] Ryan EA, Enns L. Role of gestational hormone in the induction of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 341-7

- [66] Saad MJ, Maeda L, Brenelli SL, Carvalho CR, Paiva RS, Velloso LA. Defects in insulin signal transduction in liver and muscle of pregnant rat. *Diabetologia* 1997 Feb; 40(2): 179-86
- [67] Yamashita H, Shao J, Friedman JE. Physiologic and molecular alterations in carbohydrate metabolism during pregnancy and gestational diabetes mellitus. *Clin Obstet Gynecol* 2000; 43(1): 87-98
- [68] Okuna S, Akazawa S, Yasuhi I, Kawasaki E, Matsumoto K, Yamasaki H, *et al.* Decreased expression of the GLUT4 glucose transporter protein in adipose tissue during pregnancy. *Horm Metab Res* 1995; 27(5): 231-4
- [69] Davidson MB. Insulin resistance of late pregnancy does not include the liver. *Metabolism* 1984; 33(6): 532-7
- [70] Hauguel S, Gilbert M, Girard J. Pregnancy-induced insulin resistance in liver and skeletal muscles of the conscious rabbit. *Am J Physiol* 1987; 252: e165-9
- [71] Anderson O, Falholt K, Kuhl C. Activity of enzymes of glucose and triglycerides metabolism in adipose and muscle tissue from normal pregnant women at term. *Diabet Med* 1989; 6: 131-6
- [72] Newbern F, Freemark M. Placental hormones and the control of maternal metabolism and fetal growth. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2011; 18: 409-16
- [73] V  rier-Mine O, Dorey F, Bacri JF, Quiquempois H. Diab  tes et grossesse. EMC - Endocrinologie-Nutrition 2012; 9(3): 1-9 [Article 10-366-G-10]
- [74] Nelson T, Schulman G, Grainger D, Diamond MP. Progesterone administration induced impairment of insulin suppression of hepatic glucose production. *Fertil Steril* 1994; 62: 491-6
- [75] Lepercq J, Catalano P, Hauguel de Mouzon S. Leptin et grossesse : dogmes, questions et perspectives. *Gynecol Obstet Fertil* 2007; 35: 89-95
- [76] Grattan DR, Ladyman SR, Augustine RA. Hormonal induction of leptin resistance during pregnancy. *Physiol Behav* 2007; 91: 366-74
- [77] D'Ippolito S, Tersigni C, Scambia G, Di Simone N. Adipokines, an adipose tissue and placental product with biological functions during pregnancy. *Biofactors* 2012; 38: 14-23
- [78] Kirwan JP, Hauguel De Mouzon S, Lepercq J, Challier JC, Larraine HJ, *et al.* TNF- α is a predictor of insulin resistance in human pregnancy. *Diabetes* 2002; 51(7): 2207-13
- [79] Buchanan TA, Metzger BE, Freinkel N, Bergman RN. Insulin sensitivity and B-cell responsiveness to glucose during late pregnancy in lean and moderately obese women with normal glucose tolerance or mild gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 1008-14
- [80] Catalano MP, Tyzbir ED, Wolfe RR, Calles J, Roman NM, Amini SB, *et al.* Carbohydrate metabolism during pregnancy in control subjects and women with gestational diabetes. *Am J Physiol* 1993; 264: 60-7
- [81] Kautzky-Willer A, P  ger R, Waldhausl W, Pacini G, Thomaseth K, Wagner OF, *et al.* Pronounced insulin resistance and inadequate beta-cell secretion characterize lean gestational diabetes and after pregnancy. *Diabetes Care* 1997; 20(11): 1717-23
- [82] Sbraccia P, Goodman PA, Maddux BA, Wong KY, Chen YD, Reaven GM, *et al.* Production of an inhibitor of insulin receptor tyrosine kinase in fibroblasts from a patient with insulin resistance and NIDDM. *Diabetes* 1991; 40: 295-9
- [83] Shao J, Catalano PM, Yamashita H, Ruyter I, Smith S, Youngren J, *et al.* Decreased insulin receptor tyrosine kinase activity and plasma cell membrane glycoprotein-1 overexpression in skeletal muscle from obese women with gestational diabetes mellitus: evidence for increased serine/threonine phosphorylation in pregnancy and GDM. *Diabetes* 2000; 49: 603-10
- [84] Garvey WT, Maianu L, Zhu JH, Hancock JA, Golichowski AM. Multiple defects in the adipocyte glucose transport system cause cellular insulin resistance in gestational diabetes. *Diabetes* 1993; 42: 1773-85
- [85] Kuhl C, Holst JJ. Plasma glucagon and the insulin: glucagon ratio in gestational diabetes. *Diabetes* 1976; 25(1): 16-23
- [86] Lencioni C, Resi V, Romero F, Lupi R, Volpe L, Bertolotto A, *et al.* Glucagon-like peptide-1 secretion in women with gestational diabetes mellitus during and after pregnancy. *J Endocrinol Invest* 2011; 34(9): e287-90
- [87] Buchanan TA. Pancreatic B-Cell defects in gestational diabetes: implications for the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 989-993

- [88] Pendergrass M, Fazione E, De Fronzo RA. Non insulin-dependent diabetes mellitus and gestational diabetes mellitus: same disease, another name? *Diabetes Rev* 1995; 3: 566-584
- [89] HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, *et al.* Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008; 358(19): 1991-2002
- [90] O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes* 1964; 13: 278-85
- [91] National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979; 28: 1039-57
- [92] Carpenter MV, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144: 768-73
- [93] Brody SC, Harris R, Lohr K. Screening for gestational diabetes: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force *Obstet Gynecol* 2003; 101(2): 380-392
- [94] Haute Autorité de santé. Rapport de synthèse sur le dépistage et le diagnostic du diabète gestationnel. Juillet 2005
- [95] Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, De Leiva A, Dunger DB, *et al.* Summary and recommendations of the fifth international Workshop conference on gestational diabetes mellitus *Diabetes Care* 2007; 30(Suppl 2): S251-60
- [96] Collège national des gynécologues et obstétriciens français. Le diabète gestationnel. Recommandations. Paris CNGOF;1996
- [97] Chevalier N, Hiéronymus S, Bongain A, Fenichel R. Evaluation du dépistage systématique du diabète gestationnel au CHU de Nice : à propos d'une cohorte prospective de 1383 patientes. *Diabetes Metab* 2008; 34(Hors Série 1):A57 [Abstract P75]
- [98] Legardeur H, Girard G, Mandelbrot L. Screening of gestational diabetes mellitus: a new consensus? *Gynecol Obstet Fertil* 2011; 39(3): 174-9
- [99] Vambergue A. Le diabète gestationnel. *Médecine des maladies métabolique* 2012 sept; 6: 271-8
- [100] Langer O, Yogev Y, Most O, Xenakis EM. Gestational diabetes: the consequences of not treating. *Am J Obstet Gynecol* 2005 Apr; 192(4): 989-97
- [101] Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005 Jun 16; 352(24): 2477-86
- [102] Landon MB, Spong CY, Thom E, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, *et al.* Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med* 2009; 361(14): 1339-48
- [103] Horvath K, Koch K, Jeitler K, Matyas E, Bender R, Bastian H, *et al.* Effects of treatment in women with gestational diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010; 340: c1395
- [104] Beucher G, Viaris de Lesegno B, Dreyfus M. Maternal outcome of gestational diabetes mellitus. *DiabetesMetab* 2010; 36(6 Pt 2): 522-37
- [105] Carpenter MW. Gestational diabetes, pregnancy hypertension and late vascular disease. *Diabetes Care* 2007; 30 Suppl 2: S246-50
- [106] Ehrenberg HM, Durnwald CP, Catalano P, Mercer BM. The influence of obesity and diabetes on the risk of cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 191(3): 969-74
- [107] Naylor CD, Sermer M, Chen E, Sykora K. Cesarean delivery in relation to birth weight and gestational glucose tolerance: pathophysiology or practice style? Toronto Trihospital Gestational Diabetes Investigators. *JAMA* 1996; 275(15): 1165-70
- [108] Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009; 373(9677): 1773-9
- [109] Vambergue A, Dognin C, Boulogne A, Réjou MC, Biaisque S, Fontaine P. Increasing incidence of abnormal glucose tolerance in women with prior abnormal glucose tolerance during pregnancy: DIAGEST 2 study. *Diabet Med* 2008; 25(1): 58-64
- [110] Vambergue A, Schaller S, Lenne X, Lemaire C, Dognin C, Fontaine P. Devenir de la mère onze ans après un diabète gestationnel ou une hyperglycémie modérée de la grossesse dans la région Nord-Pas de Calais. Etude Diagest 2. *Diabetes Metab* 2009; 35(S1):A1, Communication orale O2

- [111] Baptiste-Roberts K, Barone BB, Gary TL, Golden SH, Wilson LM, Bass EB, Nicholson WK. Risk factors for type 2 diabetes among women with gestational diabetes: a systematic review. *Am J Med* 2009; 122(3): 207-214
- [112] Major CA, deVeciana M, Weeks J, Morgan MA. Recurrence of gestational diabetes: who is at risk? *Am J Obstet Gynecol*. 1998; 179(4): 1038-42
- [113] Verier-Mine O. Outcomes in women with history of gestational diabetes mellitus. Screening and prevention of type 2 diabetes mellitus. Literature review. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2010; 39(8Suppl2): S299-321
- [114] Shah BR, Retnakaran R, Booth GL. Increased risk of cardiovascular disease in young women following gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2008; 31(8): 1668-9
- [115] O'Sullivan JB. Gestational diabetes and perinatal mortality rate. *Am J Obstet Gynecol* 1973;16:901-904
- [116] Cundy T, Gamble G, Townend K, Henley PG, MacPherson P, Roberts AB. Perinatal mortality in Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2000; 17(1): 33-9
- [117] Mitanchez D. Fetal and neonatal complications of gestational diabetes: perinatal mortality, congenital malformations, macrosomia, shoulder dystocia, birth injuries, neonatal outcomes. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2010; 39(8Suppl2): S189-99
- [118] 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(5): 517.e1-e6
- [119] Allen VM, Armson BA, Wilson RD, Allen VM, Blight C, Gagnon A, *et al*. Teratogenicity associated with pre-existing and gestational diabetes. *J Obstet Gynaecol Can* 2007(29): 927-44
- [120] Garcia-Patterson A, Erdozain L, Ginovart G, Adelando JM, Cubero JM, Gallo G, *et al*. In human gestational diabetes mellitus congenital malformations are related to pre-pregnancy body mass index and to severity of diabetes. *Diabetologia* 2004; 47(3): 509-14
- [121] Pedersen J. Weight and length at birth of infants of diabetics' mothers. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1954; 16: 330-42
- [122] Esakoff TF, Cheng YW, Sparks TN, Caughey AB. The association between birthweight 4000g or greater and perinatal outcomes in patients with and without gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200(6): 672.e1-4
- [123] 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: 2464-70
- [124] Lawlor D, Fraser A, Lindsay RS, Ness A, Dabelea D, Catalano P, *et al*. Association of existing diabetes, gestational diabetes and glycosuria in pregnancy with macrosomia and offspring body mass index, waist and fat mass in later childhood: findings from a prospective pregnancy cohort. *Diabetologia* 2010; 53: 89-97
- [125] Burguet A. Long term outcome in children of mothers with gestational diabetes. *J Obstet Biol Reprod* 2010; 39(8Suppl2): S322-337
- [126] Pettitt DJ, Baird HR, Aleck KA, Benett PH, Knowler WC. Excessive obesity in offspring of Pima Indian women with diabetes during pregnancy. *N Engl J Med* 1983; 308: 242-5
- [127] Salbe AD, Lindsay RS, Collins CB, Tataranni PA, Krakoff J, Bunt JC. Comparison of plasma insulin levels after mixed-meal challenge in children with and without intrauterine exposure to diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 624-8
- [128] Thomas F, Balkau S, Vauzelle-Kervroedan F, Papoz L. Maternal effect and familial aggregation in NIDDM: the CODIAB study. *Diabetes* 1994; 43: 63-7
- [129] Rizzo T, Metzger BE, Burns WJ, Burns K. Correlations between antepartum maternal metabolism and child intelligence. *N Engl J Med* 1991; 325(13) : 911-6
- [130] Mathiesen ER, Hod M, Ivanisevic M, Duran Garcia S, Brondsted L, Jovanovic L, *et al*. Maternal efficacy and safety outcomes in a randomized, controlled trial comparing insulin detemir with NPH insulin in 310 pregnant women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35(10): 2012-7
- [131] Pollex E, Denice S, Feig MD. Insulin Glargine Safety in Pregnancy. A transplacental transfer study. *Diabetes Care* 2010; 33: 29-22

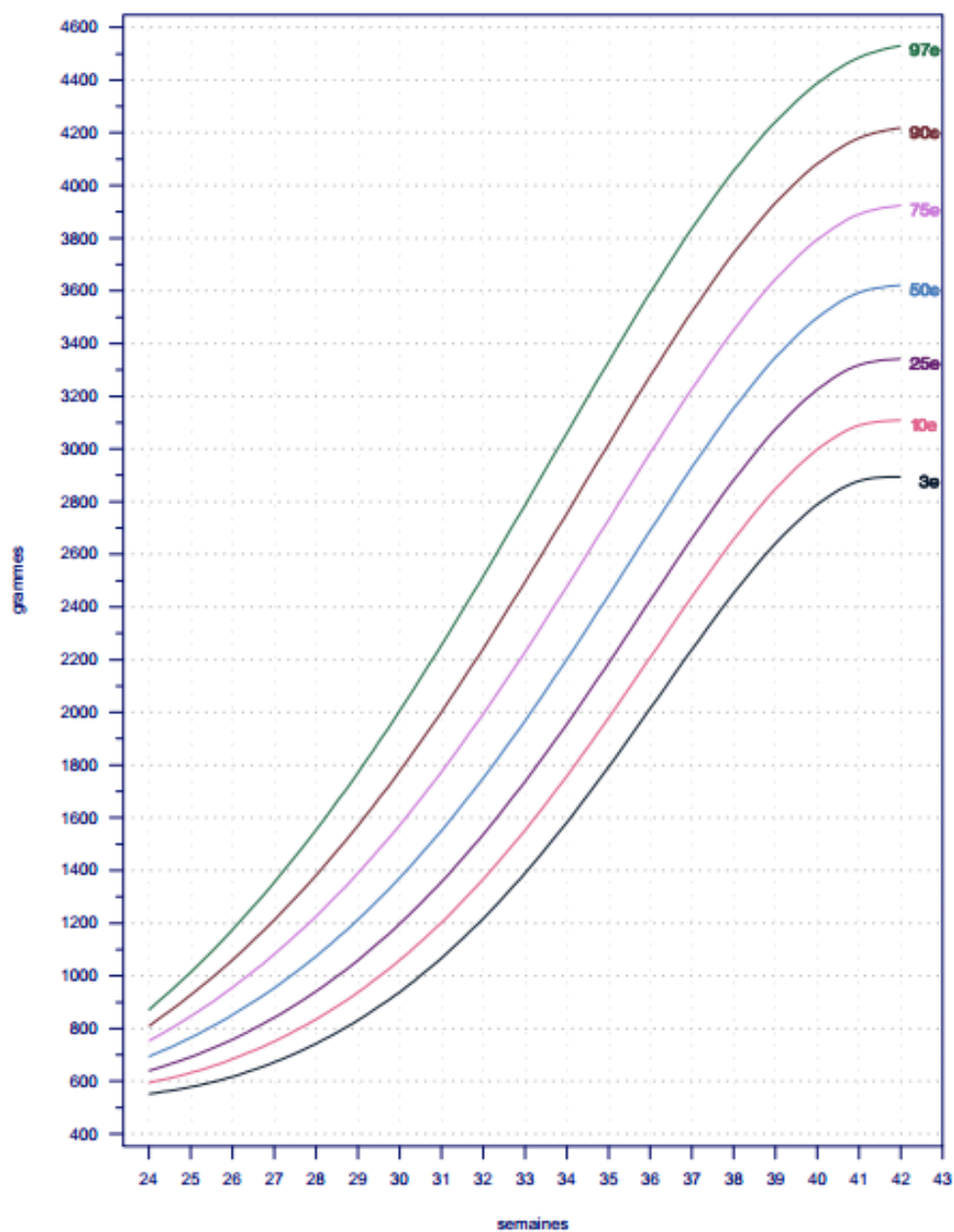
- [132] Lepercq J, Lin J, Hall GC, Wang E, Dain MP, Riddle MC, Home PD. Meta-Analysis of Maternal and Neonatal Outcomes Associated with the Use of Insulin Glargine versus NPH Insulin during Pregnancy. *Obstet Gynecol Int* 2012; 2012:649070
- [133] Pollex E, Moretti ME, Koren G, Feig DS. Safety of insulin glargine use in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother*. 2011; 45(1): 9-16
- [134] Negrato CA, Rafacho A, Negrato G, Teixeira MF, Araujo CA, Vieira L, *et al*. Glargine vs. NPH insulin therapy in pregnancies complicated by diabetes: an observational cohort study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010; 89(1): 46-51
- [135] Haute Autorité de Santé. Indication de la césarienne programmée. Janvier 2012. [Consulté le 16/02/2012]. Disponible à partir de URL: <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-03/reco2clics_indications-cesarienne.pdf>
- [136] Rasmussen KM, Yaktine AL, editors. Institute of Medicine (Committee to Reexamine IOM Pregnancy Weight Guidelines, Food and Nutrition Board and Board on Children, Youth, and Families). *Weight Gain during Pregnancy: Reexamining the Guidelines*. Washington (DC): National Academy Press; 2009
- [137] WHO Expert Committee on Physical Status. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1995; 854: 1-452
- [138] Schlienger JL. Besoins nutritionnels et apports conseillés (adultes, femmes enceintes, personnes âgées, sportifs). In: Schlienger JL. *Nutrition clinique pratique*. 1^e Ed. Issy-les-Moulineaux; 2011. p. 45-60
- [139] INPES. Le guide de la nutrition pendant et après la grossesse: livret d'accompagnement destiné aux professionnels de santé. Septembre 2007
- [140] Stotland NE, Cheng YW, Hopkins LM, Caughey AB. Gestational weight gain and adverse neonatal outcome among term infants. *Obstet Gynecol* 2006; 108(3pt1): 635-43
- [141] Linné Y, Dye L, Barkeling B, Rössner S. Long-term weight development in women: a 15-year follow-up of the effects of pregnancy. *Obes Res* 2004; 12(7): 1166-78
- [142] Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Les apports nutritionnels conseillés. [Consulté le 20/12/2011]. Disponible à partir de URL: <<http://www.anses.fr/fr/glossaire/1082>>
- [143] INPES. Le guide de la nutrition pendant et après la grossesse. Septembre 2007
- [144] Dempsey JC, Butler CL, Williams MA. No need for a pregnant pause: physical activity may reduce the occurrence of gestational diabetes mellitus and preeclampsia. *Exerc Sport Sci Rev* 2005; 233: 141-9
- [145] Poudevigne MS, O'Connor PJ. A review of physical activity patterns in pregnant women and their relationship to psychological health. *Sports Med* 2006; 36: 19-38
- [146] Ning Y, Williams MA, Butler CL, Muy-Rivera M, Frederick IO, Sorensen TK. Maternal recreational physical activity is associated with plasma leptin concentrations in early pregnancy. *Hum Reprod* 2005; 20(2): 382-9
- [147] Oostdam N, van Poppel MN, Wouters MG, van Mechelen W. Interventions for preventing gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *J Women Health* 2011 Oct; 20(10): 1551-63
- [148] Luoto R, Kinnunen TI, Kolu P, Raitanen J, Ojala K, Mansikkamäki K, *et al*. Primary prevention of gestational diabetes mellitus and large-for-gestational-age newborns by lifestyle counseling: a cluster-randomized trial. *PLoS Med* 2011; 8(5): e1001036
- [149] Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformine. *N Engl J Med* 2002; 346: 393-403
- [150] Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang WY, An ZX, Hu ZX, *et al*. Effects of diet and exercise in prevention NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997; 20: 537-44
- [151] Orozco LJ, Bichleitner AM, Gimenez-Perez G, Roqué I Figuls M, Richter B, Mauricio D. Exercise or exercise and diet for preventing type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (3): CD003054
- [152] Thangaratinam S, Rogozinska E, Jolly K, Glinkowski S, Roseboom T, Tomlinson JW, *et al*. Effects of interventions in pregnancy on maternal weight and obstetric outcomes: meta-analysis of randomized evidence. *BMJ* 2012; 344: e2088

- [153] Oteng-Ntim E, Varma R, Croker H, Poston L, Doyle P. Lifestyle interventions for overweight and obese pregnant women to improve pregnancy outcome: systematic review and meta-analysis. *BMC Medicine* 2012; 10:47
- [154] Tanentsapf I, Heitmann BL, Adegboye AR. Systematic review of clinical trials on dietary interventions to prevent excessive weight gain during pregnancy among normal weight, overweight and obese women. *BMC Pregnancy Childbirth* 2011, 11:81
- [155] Wolff S, Lagarh J, Vangsgaard K, Toubri S, Astrup A. A randomized trial on effects of dietary counseling on gestational weight gain and glucose metabolism in obese pregnant women. *Int J Obes (Lond)* 2008; 32(3): 495-501
- [156] Magann EF, Evans SF, Weitz B, Newnham J. Antepartum, intrapartum, and neonatal significance of exercise on healthy low-risk pregnant working women. *Obstet Gynecol* 2002; 99(3): 466-72
- [157] Barakat R, Ruiz JR, Stirling JR, Zakynthini M, Lucia A. Type of delivery is not affected by light resistance and toning exercise training during pregnancy: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201(6): 590.e1-6
- [158] Diouf I, Botton J, Charles MA, Morel O, Forhan A, Kaminski M et al. Specific role of maternal weight change in the first trimester of pregnancy on birth size. *Matern Child Nutr* 2012 Jul 12
- [159] Zhang C, Schulze MB, Solomon CG, Hu FB. A prospective study of dietary patterns, meat intake and the risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetologia* 2006; 49(11): 2604-13
- [160] Tong M, Neusner A, Longato L, Lawton M, Wands JR, de la Monte SM. Nitrosamine exposure causes insulin resistance diseases: relevance to type 2 diabetes mellitus, non-alcoholic steatohepatitis, and Alzheimer's disease. *L Alzheimers Dis* 2009; 17(4): 827-44
- [161] Hofmann SM, Dong HJ, Li Z, Cai W, Altomonte J, Thung SN, *et al.* Improved insulin sensitivity is associated with restricted intake of dietary glycoxidation products in the db/db mouse. *Diabetes* 2002; 51(7): 2082-9
- [162] Paniagua JA, de la Sacristanan AG, Sanchez E, Romero I, Vidal-Puig A, Berral FJ, *et al.* A MUFA-rich diet improves postprandial glucose, lipid and GLP-1 response in insulin-resistant subjects. *J Am Coll Nutr* 2007; 26(5): 434-44
- [163] Barker DJ, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet* 1986; 1(8489): 1077-81
- [164] Leger J, Levy-Marchal C, Bloch J, Pinet A, Chevenne D, Porquet D, *et al.* Reduced final height and indications for insulin resistance on 20 year olds born small for gestational age: regional cohort study. *BMJ* 1998; 315: 341-7
- [165] Attig L, Gabory A, Junien C. Early nutrition and epigenetic programming: chasing shadows. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010; 13(3): 284-93

Annexes

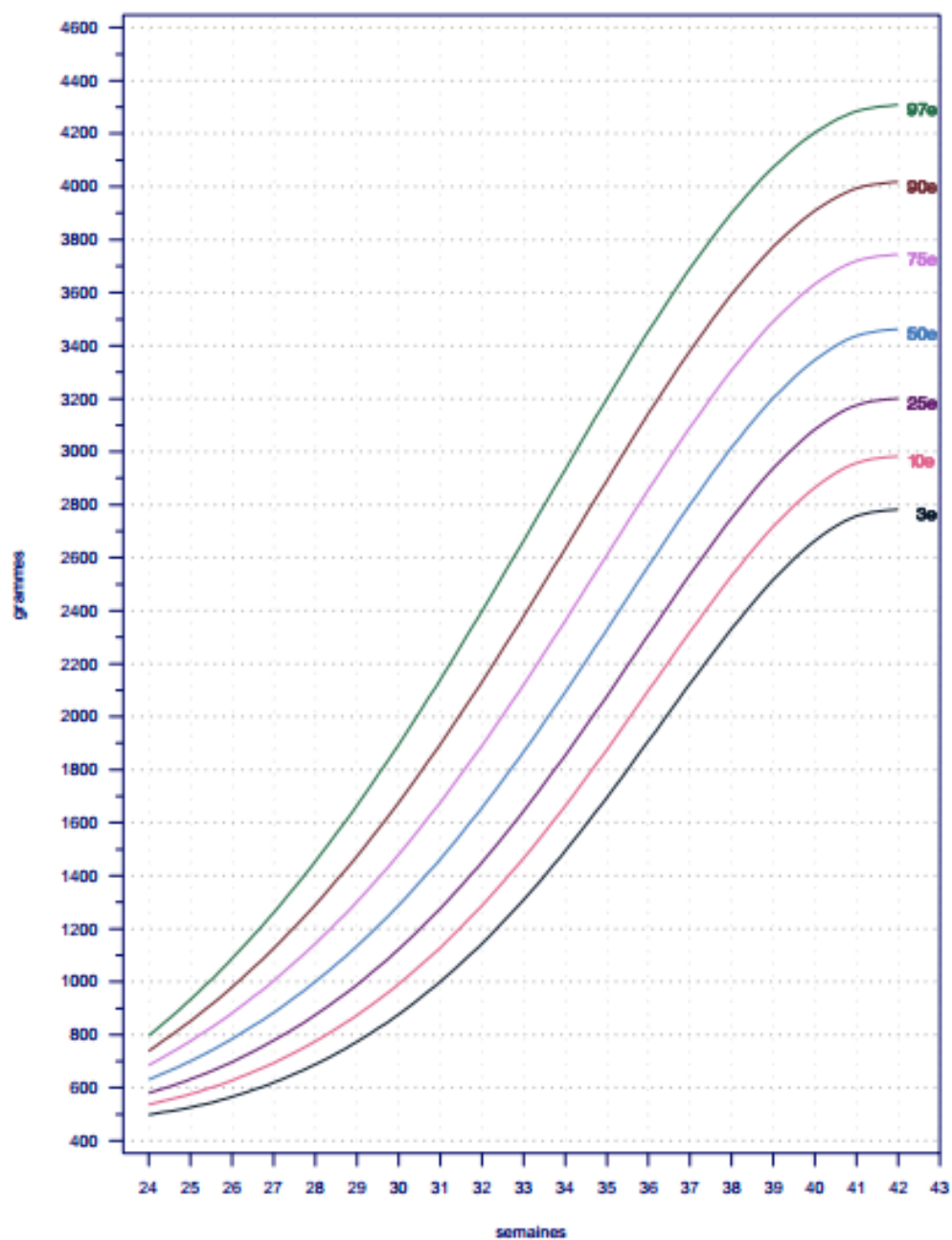
Annexe 1 : Courbe de poids à la naissance (AUDIPOG)

POIDS DES GARÇONS



Annexe 2 : Courbe de poids à la naissance (AUDIPOG)

POIDS DES FILLES

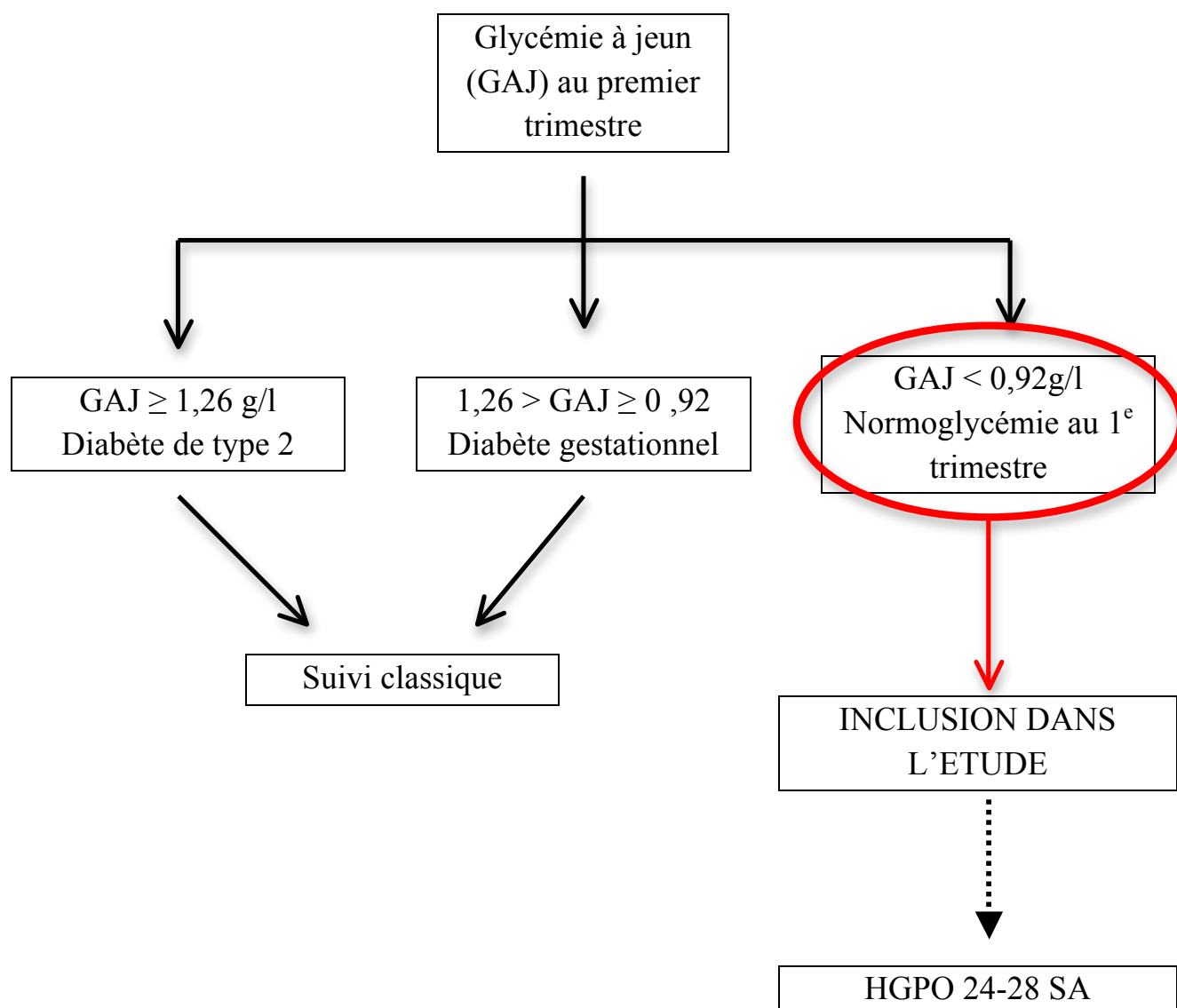


Annexe 3 : Schéma d'inclusion des patientes

Facteurs de risque de diabète gestationnel

- Age maternel ≥ 35 ans
- IMC ≥ 25 kg/m²
- Antécédent de diabète au 1^{er} degré
- Antécédent personnel de macrosomie
- Antécédent personnel de diabète gestationnel

Au moins 1 facteur de risque :



REPÈRES DE CONSOMMATION POUR LES FEMMES ENCEINTES ET LES FEMMES QUI ALLAIENT

Annexe 4 : Repères de consommation pour la femme enceinte

Fruits et/ou légumes 	Au moins 5 par jour	- À chaque repas et en cas de fringale. - Crus, cuits, nature ou préparés. - Frais, surgelés ou en conserve. Pendant la grossesse, veiller à ce qu'ils soient bien lavés et à éliminer toute trace de terre.
Pain et autres aliments céréaliers, pommes de terre et légumes secs 	À chaque repas et selon l'appétit	- Favoriser les aliments céréaliers complets ou le pain bis, y compris en cas de fringale. - Privilégier la variété des féculents : riz, pâtes, semoule, blé, maïs, pommes de terre, lentilles, haricots secs, pois chiches, etc. Pendant la grossesse et l'allaitement, limiter les aliments à base de soja : pas plus de un par jour.
Lait et produits laitiers 	3 par jour	- Jouer sur la variété. - Privilégier les produits nature et les produits les plus riches en calcium, les moins gras et les moins salés : lait, yaourts, fromage blanc, etc. Pendant la grossesse, ne consommez que les fromages à pâte pressée cuite (type abondance, beaufort, comté, emmental, gruyère, parmesan), dont vous aurez enlevé la croûte, et les fromages fondus à tartiner.
Viandes Poissons et produits de la pêche Œufs 	1 ou 2 fois par jour	- En quantité inférieure à celle de l'accompagnement constitué de légumes et de féculents. - Viande : privilégier la variété des espèces et les morceaux les moins gras (escalopes de veau, poulet, steak haché à 5 % MG). - Poisson : au moins 2 fois par semaine, frais, surgelé ou en conserve. Pendant la grossesse : - Poisson : au moins 2 fois par semaine, dont au moins un poisson gras (saumon, maquereau, sardine...), en veillant à diversifier les espèces de poisson. - Consommer immédiatement les préparations maison à base d'œufs crus. - Supprimer certaines charcuteries dont les rillettes, les pâtés, le foie gras et les produits en gelée, les viandes crues, les viandes fumées ou marinées (sauf si elles sont bien cuites), les coquillages crus et les poissons crus ou fumés. - Veiller à bien cuire viandes et poissons.
Matières grasses ajoutées 	Limiter la consommation	- Privilégier les matières grasses végétales (huiles d'olive, de colza, etc.) et favoriser leur variété. - Limiter les graisses d'origine animale (beurre, crème...). Pendant la grossesse et l'allaitement, la consommation de margarine enrichie en phytostérols est déconseillée.
Produits sucrés 	Limiter la consommation	- Limiter les boissons sucrées (sirops, sodas, boissons sucrées à base de fruits et nectars). - Limiter les aliments gras et sucrés (pâtisseries, viennoiseries, crèmes dessert, glaces, barres chocolatées, etc.).
Boissons 	De l'eau à volonté	- Au cours et en dehors des repas, eau du robinet ou eau en bouteille. - Limiter les boissons sucrées (sirops, sodas, boissons sucrées à base de fruits et nectars). - Pas de boisson alcoolisée.
Sel 	Limiter la consommation	- Utiliser du sel iodé. - Réduire l'ajout de sel en cuisinant et dans les eaux de cuisson et ne pas saler avant de goûter. - Limiter la consommation de produits salés : produits apéritifs salés, chips...
Activité physique 	L'équivalent d'au moins une demi-heure de marche chaque jour	- Pendant la grossesse : maintenir les activités physiques habituelles, excepté celles présentant un risque de chutes et de chocs. Proscrire la compétition. - Pendant la grossesse et l'allaitement : ne pas commencer de sport.

Annexe 5 : Fiche de répartition des apports alimentaires



service diététique

Téléphone : 03 29 52 83 62

Conseils établis le / /
à l'attention de
Diététicienne :

REPARTITION JOURNALIERE

Petit déjeuner :

Boisson :

Lait ou produit laitier :

Produit céréalier :

Matière grasse :

Collation :

Déjeuner :

Entrée :

Viande ou équivalent :

Légumes verts :

Féculents :

Fromage :

Dessert :

Pain :

Matières grasses :

Boisson :

Collation :

Dîner :

Potage :

Viande ou équivalent :

Légumes verts :

Féculents :

Fromage :

Dessert :

Pain :

Matières grasses :

Boisson :

Collation :

Pensez à amener cette feuille de répartition lors de chaque consultation avec votre diététicienne.

Centre Hospitalier 88187 Saint-Dié-des-Vosges CEDEX
26, rue du nouvel hôpital — Téléphone 03.29.52.83.00 — Télécopie 03.29.52.83.01

Com - Imp CH : 13-12-01

Annexe 6 : Effet de l'intervention sur le risque de survenue d'un diabète gestationnel après ajustement

	N	Diabète gestationnel		Régression bivariée				Régression multivariée			
		N	%	OR	IC 95% Inf Sup		p	OR	IC 95% Inf Sup		p
Groupe							0,0266				0,0181
Témoin	100	25	25	1				1			
Intervention	82	10	12,2	0,42	0,19	0,93		0,37	0,17	0,85	
Age	182	35	19,2	1,01	0,95	1,08	0,7681				
IMC	182	35	19,2	1,04	0,98	1,11	0,2361				
IMC en classe							0,1952				
< 25	53	6	11,3	0,44	0,15	1,27					
[25 - 30[	76	17	22,4	0,98	0,43	2,28					
≥ 30	53	12	22,6	1							
Age ≥ 35							0,6092				
absent	151	28	18,5	1							
présent	31	7	22,6	1,28	0,5	3,27					
IMC ≥ 25							0,0707				
absent	53	6	11,3	1							
présent	129	29	22,5	2,27	0,88	5,84					
Atcd 1e degré diabète							0,5584				
absent	117	21	17,9	1							
présent	65	14	21,5	1,25	0,59	2,67					
Atcd perso DG							0,6112				
absent	170	32	18,8	1							
présent	12	3	25	1,44	0,37	5,61					
Atcd macrosomie							0,6112				
absent	170	32	18,8	1							
présent	12	3	25	1,44	0,37	5,61					

IC : Intervalle de confiance – Inf : borne inférieure – Sup : borne supérieure

OR : Odds Ratio

Annexe 7 : Effet de l'intervention sur la prise de poids maternelle totale

	Régression bivariée		Régression multivariée	
	moy/r	p	beta	p
Groupe		0,0182		0,0471
Témoin	11,3		0	
Intervention	9,1		-1,8	
Diabète gestationnel		0,4606		
Age	-0,04	0,6258		
IMC	-0,31	< 0,0001	-0,3	0,0002
IMC en classe		0,0002		
<25	12,2			
[25 - 30[	11,3			
≥30	7,6			
Age ≥ 35		0,9684		
absent	10,4			
présent	10,4			
IMC ≥ 25		0,0153		
absent	12,2			
présent	9,7			
Atcd 1e degré diabète		0,4489		
absent	10,2			
présent	10,9			
Atcd perso DG		0,9173		
absents	10,5			
présent	10,3			
Atcd macrosomie		0,7915		
absent	10,5			
présent	10			

moy : moyenne

r : coefficient de corrélation

Annexe 8 : Effet de l'intervention sur la macrosomie

	N	Macrosomie		Régression bivariée			Régression multivariée				
		N	%	OR	IC 95%		p	OR	IC 95%		p
					Inf	Sup			Inf	Sup	
Groupe							0,1364				
Témoin	100	13	13	1							
Intervention	66	4	6,06	0,43	0,13	1,39					
Diabète gestationnel							0,0858				
absent	133	16	12	1							
présent	33	1	3,03	0,23	0,03	1,79					
Age	166	17	10,2	1,01	0,93	1,11	0,7568				
IMC	166	17	10,2	1,08	0,99	1,17	0,0744	1,09	1,00	1,18	0,0416
IMC en classe							0,5522				
< 25	49	4	8,16	0,53	0,15	1,95					
[25 - 30[	68	6	8,82	0,58	0,18	1,85					
≥ 30	49	7	14,3	1							
Age ≥ 35							0,5367				
absent	138	15	10,9	1							
présent	28	2	7,14	0,63	0,14	2,93					
IMC ≥ 25							0,5601				
absent	49	4	8,16	1							
présent	117	13	11,1	1,41	0,43	4,55					
Atcd 1e degré diabète							0,6912				
absent	105	10	9,52	1							
présent	61	7	11,5	1,23	0,44	3,42					
Atcd perso DG							0,1351				
absent	156	17	10,9	1							
présent	10	0	0	0							
Atcd macrosomie							0,0219				0,0081
absent	154	13	8,44	1				1			
présent	12	4	33,3	5,42	1,44	20,46		6,52	1,63	26,12	

IC : Intervalle de confiance – Inf : borne inférieure – Sup : borne supérieure

OR : Odds Ratio

VU

NANCY, le **19 avril 2013**
Le Président de Thèse

NANCY, le **23 avril 2013**
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur B. GUERCI

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/6120

NANCY, le **25 avril 2013**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur P. MUTZENHARDT

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

La prévalence du diabète gestationnel (DG) est en augmentation partout dans le monde, parallèlement à celle de l'obésité chez la femme en âge de procréer. Le DG est associé à une morbi-mortalité materno-foetale à court et à plus long terme. L'objectif de notre étude était d'évaluer si la mise en place de règles hygiéno-diététiques (RHD) précoces chez les femmes à risque, pouvait prévenir la survenue du DG.

Nous avons débuté, le 1^{er} janvier 2012, une étude interventionnelle comparative avant et après mise en place de RHD simples avec suivi mensuel, chez un groupe de femmes présentant au moins un facteur de risque de développer un DG.

Après 9 mois, 82 patientes avaient bénéficié de l'intervention et ont été comparées à un groupe de 100 femmes ayant reçu un suivi traditionnel, en 2011, dont les données étaient relevées rétrospectivement. La mise en place de RHD a permis de réduire significativement le risque de survenue du DG, même après ajustement sur les différents facteurs de risque (odds ratio ajusté: 0,37; $p = 0,018$). La prise de poids maternelle en fin de grossesse était significativement diminuée dans le groupe ayant bénéficié de l'intervention (9,1kg vs 11,3kg; $p = 0,018$) après ajustement sur l'indice de masse corporelle de départ.

Notre intervention a été efficace sur la prévention du diabète gestationnel et sur la prise de poids maternelle. Une étude à plus grande échelle est nécessaire pour confirmer ces résultats.

TITRE EN ANGLAIS

Prevention of gestational diabetes by lifestyle counseling in a population with risk factor. Preliminary results of a study conducted in Saint-Dié-des-Vosges.

THÈSE DE MEDECINE GÉNÉRALE - ANNÉE 2013

MOTS CLEFS : Diabète gestationnel – Règles hygiéno-diététiques – Prise de poids maternelle

INTITULÉ ET ADRESSE

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