



Université Lille 2
Droit et Santé

UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2014

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Caractéristiques maternelles et morbidité materno-fœtale associées
au diabète gestationnel diagnostiqué précocement**

Présentée et soutenue publiquement le 13 Octobre 2014

Au Pôle Formation

Par Sophie RIVENQ

JURY

Président :

Madame le Professeur A.VAMBERGUE

Assesseurs :

Monsieur le Professeur P.DERUELLE

Monsieur le Docteur N.MESSAADI

Monsieur le Docteur T.RAKZA

Directeur de Thèse :

Madame le Professeur A.VAMBERGUE

Liste des abréviations

ACHOIS	Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women
ACOG	American Congress of Obstetricians and Gynecologists
ADA	American Diabetes Association
CNGOF	Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français
DS	Déviation Standard accompagnant une moyenne
HAPO	Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes
HTA	Hypertension Artérielle
HGPO à 75g	Hyperglycémie provoquée par voie orale à 75g de glucose : glycémie à jeun, à 1h et à 2h post-charge
HbA1c	Hémoglobine glyquée
IADPSG	International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups
IMC	Indice de Masse Corporelle
LGA	Large for Gestational Age
NICHD	<i>Eunice Kennedy Shriver</i> National Institute of Child Health and Human Development
NIH	National Institutes of Health
OR	Odd Ratio
RCIU	Retard de Croissance Intra-utérin
SA	Semaine d'aménorrhée
SFD	Société Française de Diabétologie

Résumé	1
.I. Introduction	3
A. Définition et physiopathologie:	3
B. Dépistage et diagnostic du diabète gestationnel :	4
C. Une augmentation de la prévalence du diabète gestationnel :	9
D. Des complications à court et long terme :	10
E. Une prise en charge thérapeutique pour réduire les complications périnatales :	13
F. Le diagnostic précoce par une glycémie à jeun encore peu évalué :	14
.II. Matériels et méthodes	16
A. Participantes et méthode de dépistage du diabète gestationnel :	16
B. Prise en charge diabétologique et obstétricale :	17
C. Les données recueillies:	19
D. L'analyse statistique :	21
.III. Résultats :	22
A. Analyse descriptive :	22
B. Analyse comparative en fonction du terme du diagnostic :	27
1. Analyse des modalités de dépistage et de diagnostic :	28
2. Analyse des facteurs de risque :	31
2. Prise en charge thérapeutique du diabète gestationnel :	32
3. Les issues de grossesse :	35
.IV. Discussion.....	41
A. Adoption des recommandations et prévalence du diagnostic précoce :	41
B. Caractéristiques maternelles :	43
C. Prise en charge thérapeutique du diabète gestationnel :	46
D. Impact sur les issues de grossesse	48
E. Biais de l'étude	52
.V. Conclusion	53
.VI. Références bibliographiques.....	54
Annexes	59
Annexe 1 : Carnet d'autosurveillance glycémique.....	59
Annexe 2 : Suivi d'apprentissage des patientes ayant un diabète gestationnel :	60
Annexe 3 : Répartition alimentaire.....	61
Annexe 4 : Activité physique compatible avec la grossesse :	62
Annexe 5 : Exemple de courbe individualisée de poids fœtal selon la modélisation de Gardosi adaptée à la population française :	63

RESUME

Contexte : Suite à l'étude HAPO qui montre un lien direct entre hyperglycémie et morbidité périnatale, l'IADPSG a proposé sur consensus de nouveaux critères diagnostiques. Reprenant ces critères, les recommandations françaises de 2010 préconisent un dépistage ciblé par une glycémie à jeun (GAJ) précoce et suivie, si normale, par une HGPO à 75g de glucose à 24-28 semaines d'aménorrhée (SA). L'objectif de cette étude est de déterminer les caractéristiques maternelles et les issues de grossesse associées à un diagnostic précoce du diabète gestationnel.

Méthode : Etude menée chez des patientes dépistées sur facteurs de risque dont le suivi diabétologique et obstétrical est réalisé au CHRU de Lille de février 2011 à juillet 2013. Le diagnostic de diabète gestationnel est posé si la GAJ précoce est $\geq 0.92\text{g/l}$ ou si au moins une valeur de l'HGPO est anormale ($\geq 0.92\text{g/l}$, $\geq 1.80\text{g/l}$ à 1 h et $\geq 1.53\text{g/l}$ à 2 h). Quatre groupes sont déterminés en fonction du terme du diagnostic pour l'analyse comparative (<15 SA, 15-23 SA, 24-28 SA et > 28 SA).

Résultats : 1077 patientes sont incluses. 28.3% sont diagnostiquées avant 15 SA, 10.7% entre 15-23 SA, 45.4% entre 24-28 SA et 15.5% après 28 SA. Les patientes diagnostiquées précocement ont un indice de masse corporelle plus élevé ($p < 0.0001$) et ont plus souvent recours à l'insuline ($p < 0.0001$). Les taux de macrosomie sont de 14.8% (> 4000g) et de 18.1% (selon Gardosi). Entre 2011 et 2013, le taux de macrosomie se réduit à 10.4% pour le groupe 24-28 SA, significativement pour la macrosomie selon Gardosi ($p = 0.0336$). Une baisse

significative du taux de macrosomie > 4000g apparaît lorsque la prise en charge est jugée optimale ($p < 0.0001$).

Conclusion : Les patientes diagnostiquées précocement apparaissent comme plus à risque. Leurs taux de macrosomie pourraient être réduits par un délai de prise en charge plus court ainsi que par une réduction de la surcharge pondérale avant la grossesse. Une prise en charge adaptée permet de réduire la macrosomie quand le diagnostic est posé entre 24 et 28 SA.

.I. Introduction

A. Définition et physiopathologie:

Le diabète gestationnel est une complication fréquente de la grossesse, définie par « un trouble de la tolérance glucidique débutant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse » [1]. Cette définition ne tient pas compte de la persistance de ce trouble dans le post-partum ou de la présence d'un diabète préexistant méconnu.

La grossesse est responsable de modifications métaboliques réversibles ayant pour objectif d'optimiser la croissance fœtale. Une insulino-résistance physiologique apparaît progressivement contrebalancée par une hypersécrétion d'insuline. Des modifications structurales et fonctionnelles apparaissent dans les îlots de Langerhans pour s'adapter à l'augmentation de sécrétion d'insuline. Certaines hormones sécrétées durant la grossesse, comme l'hormone lactogène placentaire, interviennent également dans le mécanisme d'insulino-résistance [2].

Or dans le diabète gestationnel, la sécrétion d'insuline est altérée : le pic plasmatique après charge en glucose est plus tardif, d'où l'hyperglycémie post-prandiale, et la sécrétion insulino-que est moins importante [2]. Il n'y a cependant pas d'anomalie de l'insulino-résistance.

B. Dépistage et diagnostic du diabète gestationnel :

Jusqu'en 2011, il n'existait pas de consensus international quant aux moyens de dépistage. En France, le Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français (CNGOF) recommandait un dépistage en deux temps selon les critères définis par O'Sullivan et Mahan et modifiés par Carpenter et Coustan [3,4,5].

Toutes les patientes bénéficiaient d'un test d'O'Sullivan à 50g de glucose entre 24 et 28 semaines d'aménorrhées (SA). Devant une glycémie plasmatique à 1 heure supérieure à 1.30g/l (7.2mmol/l), ou 1.40g/l (7.8mmol/l), selon la sensibilité désirée, le dépistage était poursuivi par une hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) à 100g de glucose sur 3 heures. Le diagnostic de diabète gestationnel était défini s'il existait au moins deux valeurs supérieures ou égales aux normes. En cas d'une seule valeur anormale, le diagnostic d'intolérance au glucose ou d'hyperglycémie modérée était posé (Figure 1).

Le dépistage proposé était soit systématique soit sur facteurs de risque.

Figure 1 : Modalité de dépistage recommandée en 1996 [3] :

Charge orale de 100 g de glucose	≥ 24 SA
Diabète Gestationnel : au moins 2 critères (Carpenter et Coustan)	Diabète Type 2: GAJ 1,4 g/l
GAJ 0,95 g/l	
G1h 1,80 g/l	
G2h 1,55 g/l	
G3h 1,40 g/l	

Les critères utilisés pour le diagnostic du diabète gestationnel étaient établis afin d'identifier les patientes les plus à risque de développer un diabète de type 2 dans le post-partum et non en fonction du risque de complications maternelles et/ou fœtales lors de l'accouchement.

Néanmoins, plusieurs études avaient mis en évidence une augmentation du risque de complications périnatales en présence d'hyperglycémie modérée laissant penser qu'il existait une relation entre l'hyperglycémie maternelle et les complications materno-fœtales [6,7,8]. Dans ce contexte, l'étude internationale prospective HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes) [9] a été conduite pour analyser la fréquence de survenue de complications périnatales en fonction des résultats glycémiques d'une HGPO à 75g de glucose réalisée chez près de 25 000 femmes entre 24 et 32 SA. Cette étude a confirmé la corrélation linéaire entre glycémie maternelle et incidence de morbidités périnatales (macrosomie, dystocie des épaules, hyperinsulinisme fœtal, taux de césarienne et pré-éclampsie), sans parvenir à déterminer des seuils associés à un sur-risque de complications. Ces résultats avaient été confirmés par des études antérieures de plus petites envergures [6,7,10].

En 2010, l'International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) réunie en conférence de consensus, a proposé de nouvelles recommandations de dépistage basées sur les conclusions de l'étude HAPO. Des seuils ont été définis en fonction d'une augmentation de 75% (Odd Ratio à 1.75) du risque de survenue de macrosomie, d'hyperinsulinisme et d'excès d'adiposité chez le fœtus [11].

L'IADPSG recommande un dépistage par une HGPO à 75g de glucose à réaliser entre 24 et 28 SA. Le diagnostic est posé en présence d'une seule valeur anormale selon les seuils suivants :

- $\geq 0.92\text{g/l}$ (5.1mmol/l) pour la glycémie à jeun,
- $\geq 1.80\text{g/l}$ (10mmol/l) pour la glycémie à 1 heure,
- $\geq 1.53\text{g/l}$ (8.5mmol/l) pour la glycémie à 2 heures.

De plus l'IADPSG préconise le dosage d'une glycémie à jeun dès la première consultation prénatale. Le diagnostic est posé en présence d'un taux $\geq 0.92\text{g/l}$ (5.1mmol/l). En cas de test négatif, le dépistage est à renouveler entre 24 et 28 SA par une HGPO à 75g de glucose.

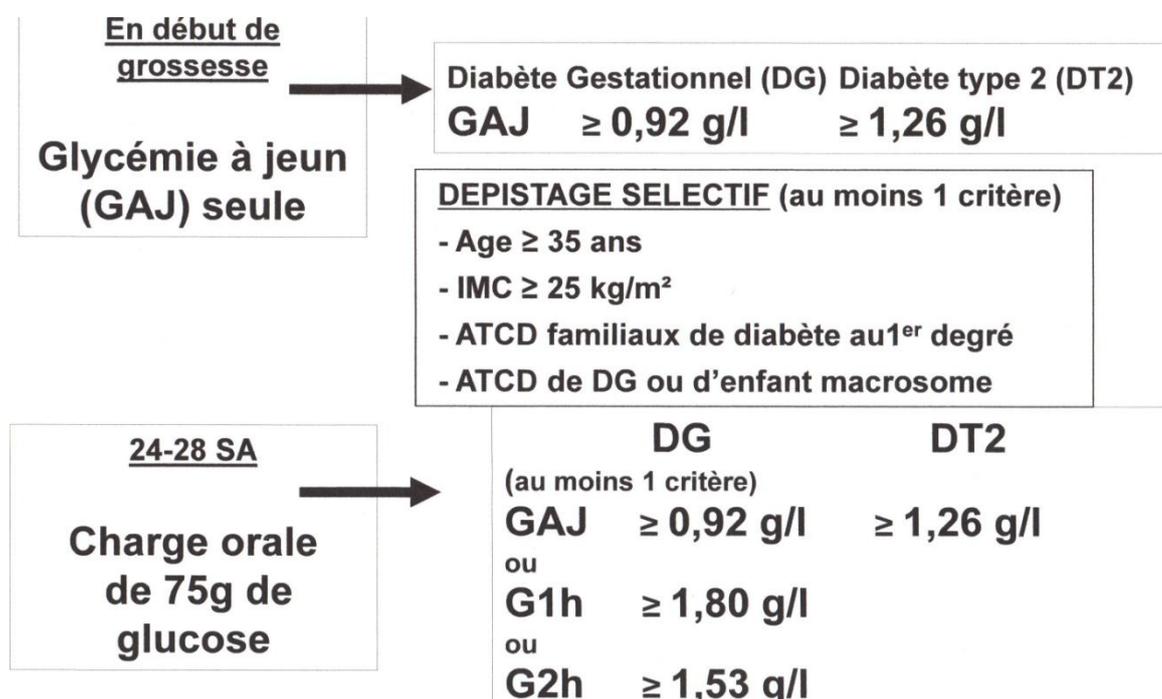
Un diabète préexistant est diagnostiqué en présence d'une glycémie à jeun $\geq 1.26\text{g/l}$ (7mmol/l), d'une hémoglobine glyquée (HbA1c) $\geq 6.5\%$ et/ou d'une glycémie $\geq 2\text{g/l}$ (11.1mmol/l).

S'appuyant sur les recommandations de l'IADPSG, le CNGOF et la Société Française de Diabétologie (SFD) ont établi conjointement des recommandations françaises [12] et préconisent un dépistage ciblé chez les patientes présentant au moins un des facteurs de risque suivant [13,14] (Figure 2):

- âge maternel ≥ 35 ans,
- indice de masse corporelle (IMC) $\geq 25\text{kg/m}^2$,
- antécédent familial de diabète chez un apparenté au 1^{er} degré,
- antécédent personnel de diabète gestationnel,
- antécédent personnel d'enfant macrosome.

La réalisation d'une glycémie à jeun est recommandée dès la première consultation prénatale. Chez les patientes non diagnostiquées préalablement, une HGPO à 75g de glucose est programmée entre 24 et 28 SA. Les seuils retenus pour le diagnostic sont ceux proposés par l'IADPSG.

Figure 2 : Résumé des recommandations de 2010 sur le diabète gestationnel :



Le choix d'un dépistage ciblé est contesté par certains organismes qui ont préféré promouvoir un dépistage universel.

Une revue de la littérature par Hiéronimus *et al.* [13] rapporte que « les bénéfices d'un dépistage du diabète gestationnel n'ont été mis en évidence que chez les patientes présentant des facteurs de risque ». Cependant les travaux de Cosson *et al.* [15] et de Capula *et al.* [16] ont montré qu'un dépistage ciblé ne permet pas de diagnostiquer un tiers des diabètes gestationnels. Ces patientes à faible risque ont

pourtant un taux de complications périnatales supérieur à celui de la population générale bien qu'il reste inférieur à celui des patientes à haut risque. De plus, pour Cosson *et al.* [17] le bénéfice d'un dépistage ciblé varie en fonction des origines ethniques.

Par ailleurs l'adoption des critères de l'IADPSG ne fait pas l'unanimité. En août 2013, l'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) [18], s'appuyant sur les conclusions de l'« *Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Consensus* » (NICHD consensus), recommande de maintenir un dépistage en deux temps et laisse aux praticiens le choix des critères diagnostiques à utiliser. A l'instar de l'ACOG, les National Institutes of Health (NIH) recommandent le maintien d'une approche en deux temps [19] avec un test d'O'Sullivan à 50g de glucose entre 24 et 28 SA suivi, en cas de glycémie $\geq 1.40\text{g/l}$ (7.8mmol/l), par une HGPO à 100g de glucose en appliquant les critères de Carpentier et Coustan ou ceux du National Diabetes Data Group.

L'ACOG et le NICHD considèrent qu'il n'existe actuellement pas assez de preuves scientifiques pour une diminution des complications périnatales associée à l'utilisation des critères de l'IADPSG et que l'évaluation coût-efficacité est en défaveur de cette stratégie de dépistage.

D'un autre côté, en 2013, l'OMS a entériné les critères de l'IADPSG [20], tandis que l'American Diabetes Association (ADA) [1], après avoir recommandé l'utilisation de ces critères en 2011, a émis en janvier 2014, suite aux recommandations du NIH, un avis plus nuancé et a conclu qu'en l'absence de données montrant la supériorité d'une stratégie par rapport à l'autre le dépistage peut être réalisé en un ou deux temps.

C. Une augmentation de la prévalence du diabète gestationnel :

Une augmentation de la prévalence du diabète gestationnel [21] est constatée ces dernières années, en parallèle de la hausse de la sédentarité, de l'élévation de l'âge maternel et des épidémies de diabète de type 2 et d'obésité. Getahun *et al.* [22] ont recensé toutes les naissances américaines (près de 58 millions) survenues entre 1989 et 2004 et ont retrouvé une prévalence qui augmente de 1.9% à 4.2%. D'autres études principalement américaines et australiennes confirment cette tendance [23,24].

L'épidémie d'obésité joue un rôle important dans cette tendance. La méta-analyse de Torloni *et al.* [25] montre que toute augmentation de 1kg/m² d'IMC entraîne une majoration de la prévalence du diabète gestationnel de 0.92%. En France, l'étude épidémiologique ObEpi [26] relève qu'en 2012 15% de la population est obèse et 32.3% en surpoids. Cette hausse touche plus les femmes (8.5% en 1997 et 15.7% en 2012) que les hommes.

L'élévation de l'âge maternel favorise probablement aussi cette augmentation puisque le risque de diabète gestationnel croît avec l'âge. Il est multiplié par 3 entre 25 et 29 ans et par 4 entre 30 et 34 ans [13].

De plus, l'utilisation des critères de dépistage de l'IADPSG est associée à une hausse de la prévalence du diabète gestationnel. L'étude récente réalisée par Wery *et al.* [27] à Lille estime cette prévalence à 14%, soit plus de 2 fois le taux retrouvé par l'étude DIAGEST (6.3%) menée par Vambergue *et al.* [8] avec les anciens critères de dépistage.

Sacks *et al.* [28], à partir de l'étude HAPO, observent une élévation de celle-ci à 17.8%. Pour O'Sullivan *et al.* [29] cette prévalence atteint 12.4% en Irlande.

D. Des complications à court et long terme :

Chez la mère :

Le diabète gestationnel est associé à un sur-risque de pré-éclampsie et de césarienne [30]. A long terme, le risque d'évoluer vers un diabète de type 2 est multiplié par 7 et celui d'un syndrome métabolique par un facteur 2 à 5 [31]. Pour Noctor *et al.* [32], chez des patientes diagnostiquées selon les critères de l'IADPSG, le risque de syndrome métabolique triple.

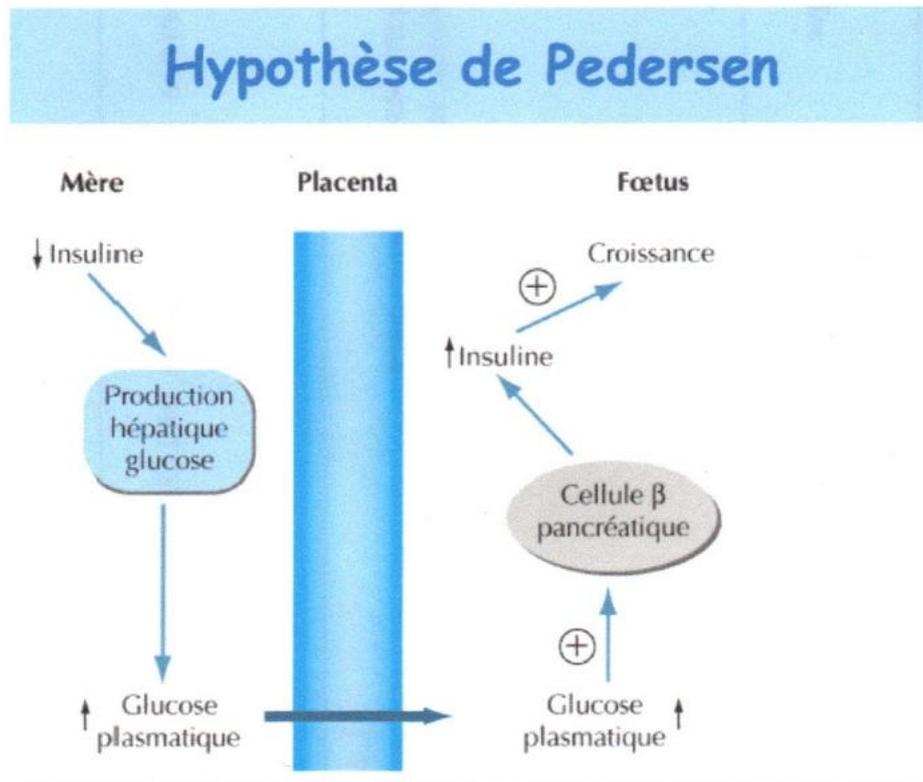
Par ailleurs, il existe un lien entre diabète gestationnel et pathologie cardiovasculaire avec un risque multiplié par 1.7 [33].

La grossesse est donc l'occasion de dépister ces patientes à facteurs de risque et de mettre en place un suivi spécifique. Le dépistage du diabète de type 2 est préconisé dans les 6 semaines du post-partum, puis tous les un à trois ans, selon les facteurs de risque, pendant au moins 25 ans [12].

Chez l'enfant :

Contrairement à l'insuline, le glucose traverse la barrière placentaire. Selon l'hypothèse de Perderson (Figure 3), l'hyperglycémie induite chez le fœtus entraîne un hyperinsulinisme qui influence sa croissance et favorise les dépôts graisseux et l'évolution vers une macrosomie [34]. Cet excès de tissu graisseux se répartit préférentiellement sur l'extrémité supérieure du tronc ce qui est à l'origine d'une fréquence plus importante de dystocie des épaules [35].

Figure 3 : Hypothèse de Pedersen :



La macrosomie est donc la principale complication du diabète gestationnel insuffisamment équilibré et participe à la plupart des complications périnatales. L'obésité maternelle a un rôle synergique avec le diabète gestationnel dans la survenue de ces complications [36]. La dystocie des épaules peut être responsable de traumatismes obstétricaux et d'atteinte du plexus brachial. Ces complications sont cependant assez rares [36].

Le nouveau-né est plus à risque d'hypoglycémie à la naissance en cas de diabète déséquilibré pendant la grossesse ou pendant le travail ou en cas de macrosomie. L'interruption des apports nutritifs maternels occasionne une diminution progressive des taux plasmatiques de glucose se stabilisant 2 à 3 heures après la naissance alors que l'hyperinsulinisme peut perdurer pendant plus de 24 heures [35].

Pour prévenir le risque d'hypoglycémie, une mise au sein précoce est recommandée (30 minutes). En l'absence de signes cliniques, chez les nouveau-nés macrosomes ou dont la mère était traitée par insuline, une surveillance glycémique est préconisée après la première tétée.

A long terme, un lien apparaît entre diabète gestationnel chez la mère et un risque plus important d'obésité infantile et d'insulinorésistance [37]. Différents facteurs associés au diabète gestationnel, comme l'IMC maternel, suggèrent une prédisposition génétique et environnementale.

Néanmoins, les études d'intervention ACHOIS et de Landon *et al* [38,39] ont montré que la prise en charge intensive du diabète gestationnel permet de réduire les complications fœtales.

E. Une prise en charge thérapeutique pour réduire les complications périnatales :

Le diagnostic de diabète gestationnel implique donc une prise en charge immédiate.

Cette prise en charge intensive, rappelée dans les recommandations du CNGOF et de la SFD [12], repose sur une auto-surveillance glycémique réalisée 4 à 6 fois par jour par des glycémies à jeun et post-prandiales.

La prise en charge diététique est primordiale avec un apport calorique recommandé de 25 à 35 kcal/kg/j, dont 40% à 50% doivent correspondre à des hydrates de carbone. Trois repas et deux à trois collations par jour sont proposés. A cela s'associe le maintien d'une activité physique régulière (30 minutes trois à cinq fois par semaine).

Les seuils retenus pour l'introduction d'une insulinothérapie sont des glycémies supérieures à 0.95g/l (5.3mmol/l) à jeun et à 1.20g/l (6.7mmol/l) en post-prandiales à 2 heures [40].

Crowther *et al.* [38] montrent dans une étude menée par le groupe Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) qu'une prise en charge intensive réduit la morbidité périnatale et améliore la qualité de vie maternelle. La revue de la littérature menée par Hovarth *et al.* [41] sur 5 études randomisées comparant un groupe traité intensivement avec un groupe de prise en charge usuelle confirme qu'une prise en charge spécifique permet de réduire le risque de survenue de macrosomie et d'excès de poids foetal avec des Odd Ratios respectifs de 0.38 [0.30-0.49] et de 0.48 [0.38-0.62].

F. Le diagnostic précoce par une glycémie à jeun encore peu évalué :

Le dépistage précoce, dès la première consultation prénatale, a deux objectifs :

- ne pas méconnaître les situations de diabète de type 2 pré-existant ;
- diagnostiquer précocement un diabète gestationnel s'appuyant sur une glycémie à jeun \geq à 0.92 g/l (5.1mmol/l) et $<$ à 1.26 g/l (7mmol/l).

A ce jour, le bénéfice d'une prise en charge précoce reste peu étudié et la modalité de ce dépistage dès la première consultation est discutée ainsi que le seuil retenu pour le diagnostic.

L'étude réalisée par Riskin-Mashiah *et al.* [42] sur près de 6000 patientes, relève une corrélation entre le taux de glycémie à jeun au premier trimestre et la survenue de complications périnatales. Dans cette étude rétrospective, les glycémies à jeun sont effectuées à une médiane de 9.5 SA [7.6-11.6]. Le taux de macrosomie augmentait de 7.9% (glycémies $<$ 0.75g/l) à 19.4% (glycémies comprises entre 1 et 1.05g/l) (OR 2.82 [1.67-4.76]), tandis que le taux de césarienne passait de 12.7% à 20% (OR 1.94 [1.11-3.41]).

A ce jour, il n'existe pas de données françaises qui évaluent le bénéfice d'un dépistage précoce du diabète gestationnel.

La mise en pratique des dernières recommandations sur le diabète gestationnel représente donc un défi de santé publique, à la fois organisationnel pour les services spécialisés mais aussi médico-économique. Un diagnostic précoce conduit à une prise en charge intensive dès le premier trimestre, alors que la sécurité sociale ne prend en charge à 100% la grossesse qu'à partir du sixième mois.

L'objectif principal de cette étude est de déterminer quelles sont les caractéristiques maternelles associées à un diagnostic précoce et d'étudier la survenue de complications périnatales chez ces patientes.

L'objectif secondaire est d'évaluer les facteurs associés à la survenue de complications périnatales, en particulier la macrosomie fœtale.

.II. Matériels et méthodes

Cette étude rétrospective, descriptive et unicentrique a été conduite dans une maternité de niveau III, au CHRU de Lille. Cet hôpital universitaire dessert une population urbaine, voire péri-urbaine, d'une grande métropole du nord de la France et réalise environ 5600 accouchements par an.

A. Participantes et méthode de dépistage du diabète gestationnel :

Les critères d'inclusion :

Sont éligibles toutes les patientes ayant été adressées en diabétologie pour une prise en charge spécialisée entre février 2011 et juillet 2013 et ayant accouché à la maternité de Jeanne de Flandres.

Elles ont été dépistées, suivant les recommandations françaises publiées en décembre 2010, en présence de facteurs de risque par une glycémie à jeun dès la première consultation prénatale. Si celle-ci était inférieure à 0.92g/l, une HGPO à 75g de glucose était réalisée entre 24 et 28 SA. Le diagnostic de diabète gestationnel était posé en présence d'au moins une valeur anormale suivant les seuils définis par l'IADPSG (glycémie à jeun ≥ 0.92 g/l (5.1mmol/l), glycémie à 1 heure ≥ 1.80 g/l (10mmol/l) et glycémie à 2 heures ≥ 1.53 g/l (8.5mmol/l)).

Les critères d'exclusion :

Les patientes dont les modalités de diagnostic ne correspondent pas aux recommandations de 2010 [13] sont exclues, de même que celles prises en charge devant un antécédent de diabète gestationnel mais dont le dépistage était normal et celles dont le diabète était antérieur à la grossesse.

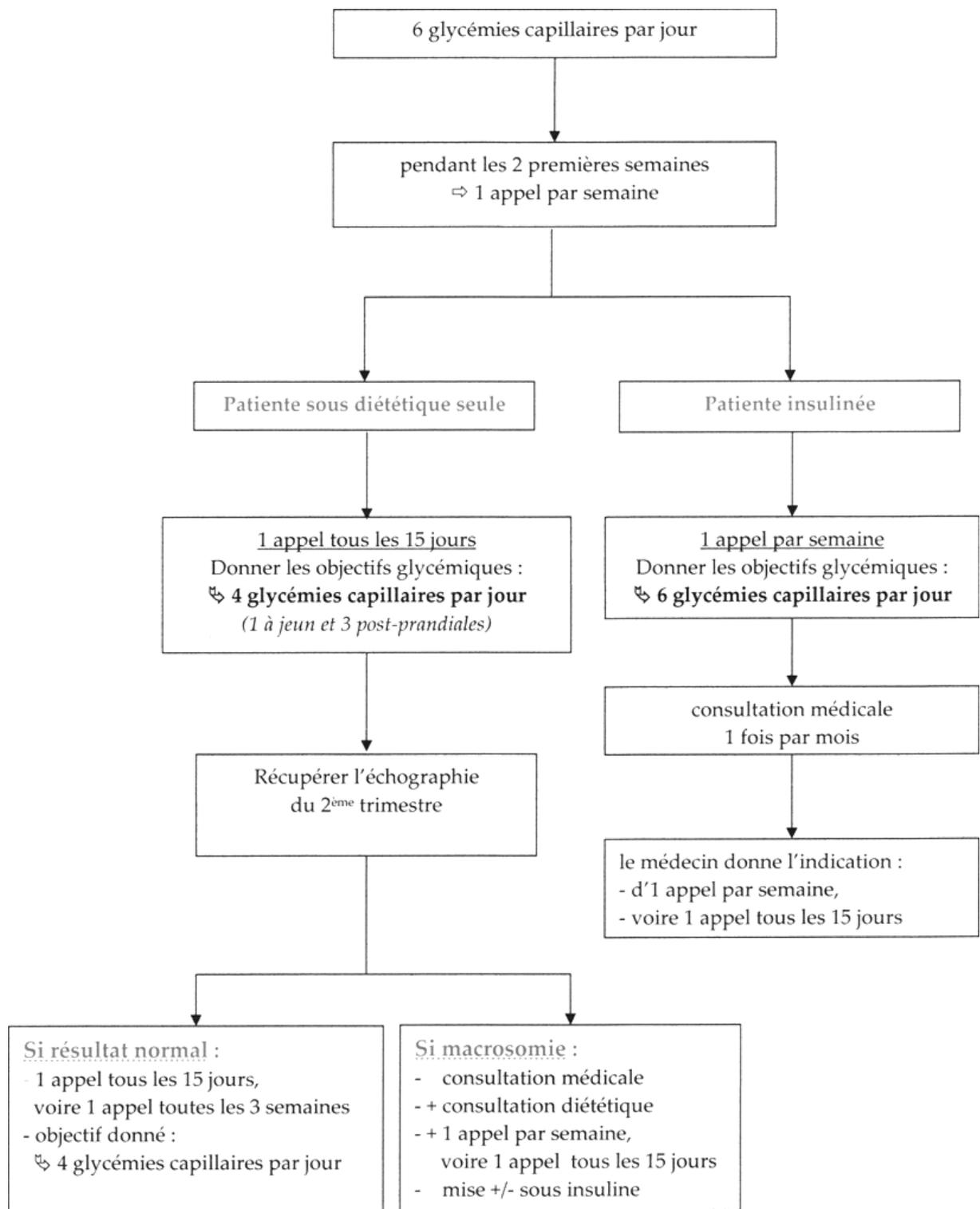
Sont également exclues, les grossesses gémellaires, les patientes ayant fait une fausse couche spontanée ou une interruption médicale de grossesse et les patientes dont les dossiers comptaient trop de données manquantes.

B. Prise en charge diabétologique et obstétricale :

Les patientes sont convoquées en diabétologie dès que le diagnostic de diabète gestationnel est établi et sont reçues dans le cadre d'une hospitalisation de jour. Une infirmière spécialisée leur donne des informations sur le diabète gestationnel et les éduque à l'auto-surveillance glycémique et à la tenue d'un carnet de suivi. Elles rencontrent une diététicienne qui leur donne des conseils nutritionnels (apports contrôlés en hydrates de carbone et graisses). Elles sont vues par un éducateur sportif qui leur conseille une activité physique régulière adaptée à la grossesse, en l'absence de contre-indication obstétricale. (Annexes 1 à 4)

Le suivi est réalisé par une infirmière dédiée lors d'entretiens téléphoniques hebdomadaires. Lorsque l'équilibre glycémique n'est pas adéquat malgré le respect des règles hygiéno-diététiques (glycémie à jeun $\geq 0.95\text{g/l}$ et/ou glycémie postprandiale $\geq 1.20\text{g/l}$), l'insulinothérapie est indiquée et débutée en ambulatoire. Les patientes sont alors suivies en consultation médicale mensuellement.

Protocole de prise en charge du diabète gestationnel :



La présence d'une macrosomie lors de l'échographie du second trimestre nécessite une réévaluation diabétologique et nutritionnelle.

Pour un diabète équilibré, le suivi obstétrical ne diffère pas des autres grossesses. En présence de facteurs de risque surajoutés (obésité, déséquilibre du diabète et HTA) une surveillance plus rapprochée est justifiée avec une échographie supplémentaire en fin de grossesse. Un hôpital de jour en milieu obstétrical peut être proposé.

C. Les données recueillies:

Le recueil des données est réalisé à partir des dossiers de diabétologie et d'obstétrique du CHRU de Lille.

Les données maternelles épidémiologiques et phénotypiques sont collectées lors de la consultation médicale initiale (âge, antécédent de diabète chez un apparenté au 1er degré, antécédents personnels de diabète gestationnel ou d'enfant macrosome, et parité).

La taille et les poids avant grossesse et au début de la prise en charge sont recueillis pour le calcul de l'IMC (rapport du poids sur taille au carré : \geq à 25kg/m² correspond à surpoids, \geq à 30 kg/m² équivaut à une obésité), de même que la tension artérielle.

Le terme, le type de test (glycémie à jeun ou HGPO à 75g de glucose) et les valeurs obtenues sont relevées. Le dosage de l'hémoglobine glyquée est réalisé durant cette consultation.

Les données du suivi diabétologique sont relevées (âge gestationnel à l'introduction de l'insuline et dose totale en fin de grossesse (en UI/kg)).

La prise en charge est jugée non optimale lorsque l'introduction de l'insuline est refusée ou lors d'une rupture de contact prolongée avec la patiente sur une durée de plus d'un mois.

La macrosomie est définie de deux manières différentes, comme suit :

- Un poids supérieur à 4000g,
- Un poids supérieur au 90^e percentile sur une courbe ajustée selon la modélisation de Gardosi et Hadlock, adaptée à une population française [43]. Ces courbes sont ajustées en fonction de paramètres maternels (poids avant grossesse, taille et parité) et de l'enfant (sexe et âge gestationnel).

La prématurité est déterminée par une naissance avant 37 SA.

Les données relatives à l'accouchement (terme, accouchement spontané, déclenchement ou césarienne avant travail, mode d'extraction, dystocie des épaules, voie d'accouchement) et au nouveau-né (sexe, poids, transfert en néonatalogie et indication de ce transfert) sont collectées à partir des comptes-rendus d'accouchement.

D. L'analyse statistique :

Pour la comparaison des données en fonction du terme du diagnostic, les participantes sont réparties en quatre groupes : <15 SA (groupe 1), entre 15 et 23 SA (groupe 2), entre 24 et 28 SA (groupe 3) et après 28 SA (groupe 4).

Les paramètres qualitatifs sont décrits en termes de fréquence et de pourcentage. Les paramètres numériques gaussiens sont décrits en termes de moyenne et de déviation standard et les paramètres numériques non gaussiens en termes de médiane et d'intervalles interquartiles. La normalité des paramètres numériques est vérifiée graphiquement et testée à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

La comparaison des quatre groupes, créés selon l'âge gestationnel au moment de la réalisation du test de dépistage, en fonction d'un paramètre qualitatif est réalisée à l'aide d'un test du Khi-deux. Les comparaisons de moyennes sont réalisées à l'aide d'une analyse de la variance et les comparaisons de distributions à l'aide du test de Kruskal-Wallis. Des tests post-hoc avec une correction de Bonferroni sont réalisés pour comparer les groupes deux à deux.

Pour l'analyse comparative sur la macrosomie, des tests du Khi-deux sont réalisés. Les analyses de la macrosomie en fonction de l'IMC et de l'insulinothérapie sont ajustées sur l'insuline/IMC, l'HbA1c supérieure ou égale à 5.5% et l'âge gestationnel (uniquement pour la macrosomie selon un poids supérieur à 4000g).

Les statistiques sont réalisées par l'unité de méthodologie biostatistique du CHRU de Lille. Le niveau de significativité est fixé à 5%. Les analyses statistiques sont effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.3).

.III. Résultats :

A. Analyse descriptive :

La population étudiée :

Sur les 1454 patientes adressées en diabétologie au CHRU de Lille pour une prise en charge spécialisée, 377 ont été exclues (Tableau 1).

106 ont été dépistées par un test d'O'Sullivan (101 en 2011).

2 avaient un diabète antérieur à la grossesse.

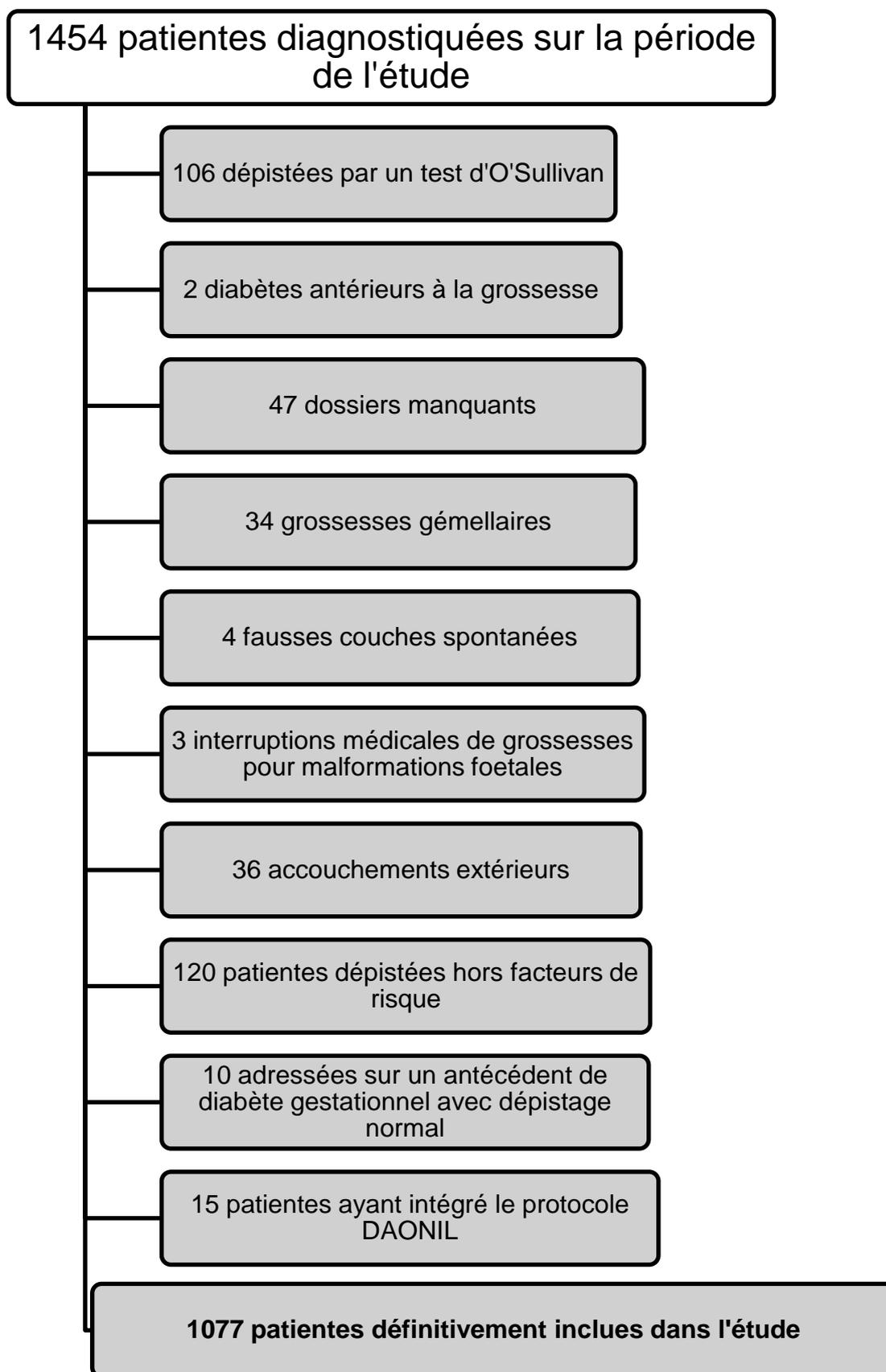
Sur le plan obstétricale 77 patientes présentaient des critères d'exclusion (34 grossesses gémellaires, 36 accouchements extérieurs, 4 fausses couches précoces, 3 interruptions médicales de grossesse pour malformations foétales).

120 patientes dépistées sans facteurs de risque, 10 ayant été prise en charge alors que leur test était normal et 15 ayant participé au protocole Daonil ont également été exclues.

Enfin 47 dossiers ont été exclus pour données manquantes.

Au total, 1 077 patientes sont incluses dans cette étude menée de février 2011 à juillet 2013.

Tableau 1 : Flow Chart de la population de l'étude



Caractéristiques phénotypiques de la population étudiée :

Les données phénotypiques sont résumées dans le tableau 2.

Les patientes ont un poids avant la grossesse moyen à 77.6 ± 19.2 kg et un IMC moyen à 28.6 ± 6.7 kg/m². Elles sont majoritairement en surpoids ou obèses puisque un IMC ≥ 25 kg/m² est retrouvé pour 729 (67.8%) d'entre elles. 705 ont un antécédent familial de diabète soit un pourcentage de 65.7%.

Les autres facteurs de risque sont retrouvés moins fréquemment : un antécédent de macrosomie est retrouvé chez 154 patientes (14.3%) et de diabète gestationnel chez 201 d'entre elles (18.7%) et 359 avaient 35 ans ou plus (33.3%).

34.8% des patientes ont un seul facteur de risque alors que 39.7% en ont deux et 25.4% trois ou plus.

Tableau 2 : Caractéristiques maternelles :

Variable	N= 1077
Poids avant grossesse (kg)	77.6 \pm 19.2
IMC avant grossesse (kg/m²)	28.6 \pm 6.7
Age maternel (années)	32.1 \pm 5.4
Nullipare	348 (32.3)
Antécédent diabète familial	705 (65.7)
Antécédent diabète gestationnel	201 (18.7)
Antécédent macrosomie	154 (14.3)
Age \geq 35 ans	359 (33.3)
IMC \geq 25 kg/m²	729 (67.8)
Nombre cumulé de facteurs de risque	
- un	375 (34.8)
- deux	428 (39.7)
- trois ou plus	274 (25.4)

Valeurs en *n* (%) ou en moyenne \pm DS

Les modalités de diagnostic de l'ensemble de la population :

Le diagnostic de diabète gestationnel est posé pour 443 patientes (41.1%) par une glycémie à jeun et pour 634 (58.9%) par une HGPO (Tableau 3).

Tableau 3 : Test diagnostique utilisé :

Variable	N=1077
Glycémie à jeun	443 (41.1)
- Dont glycémie < 0.95g/l	134 (30.3)
- Dont glycémie ≥ 0.95g/l	309 (69.7)
HGPO	634 (58.9)

Valeurs en *n* (%)

Parmi les patientes 443 diagnostiquées uniquement par une glycémie à jeun, 134 (30.3%) ont une glycémie comprise entre 0.92g/l et 0.95g/l.

La prise en charge diabétologique :

Le taux de prise en charge optimale atteint 92.2%.

Parmi les 83 patientes (7.8%) dont la prise en charge n'est pas jugée optimale, 8 ont refusé l'insuline et 75 ont interrompu leur suivi diabétologique.

Lors d'une prise en charge optimale la diététique seule s'avère suffisante dans 745 des cas (75.5%), alors que 242 patientes (24.5%) sont traitées par insuline (Tableau 4).

Tableau 4 : Prise en charge optimale

Variable	N=987
Diététique	745 (75.5)
Insulinothérapie	242 (24.5)

Valeurs en *n* (%)

Les issues de grossesse :

Les issues de grossesse sont résumées dans le tableau 5.

Elles accouchent en moyenne à 39±1.8 SA.

Le travail est déclenché chez 251 patientes (23.6%) et 109 (10.2%) bénéficient d'une césarienne avant travail. Une extraction instrumentale et une dystocie des épaules sont respectivement retrouvées chez 212 (19.7%) et 47 (4.4%) patientes. Au total, 239 parturientes (22.2%) ont accouchées par césarienne.

Le poids moyen des nouveau-nés est de 3435.1±567.9g. Une macrosomie apparaît selon les définitions dans 14.8% (poids > 4000g) et 18.1% (selon Gardosi) des cas.

Le taux de prématurité est de 6.1% (66 cas) et celui de transfert en néonatalogie de 4.2% (45 enfants).

Tableau 5 : Issues de grossesse dans la population étudiée :

Variable	N= 1077
Age gestationnel à l'accouchement (SA)	39±1.8
Nombre de garçons	554 (51.5)
Nombre de filles	522 (48.5)
Poids à la naissance (g)	3435.1 ±567.9
Macrosomie fœtale :	
- poids > 4000 g	159 (14.8)
- selon Gardosi	194 (18.1)
Déclenchement du travail	251 (23.6)
Césarienne avant travail	109 (10.2)
Extractions instrumentales	212 (19.7)
Dystocies des épaules	47 (4.4)
Accouchements par césarienne	239 (22.2)
Prématurité (< 37 SA)	66 (6.1)
Transfert en néonatalogie	45 (4.2)

Valeurs exprimées en *n* (%) ou moyenne ± DS

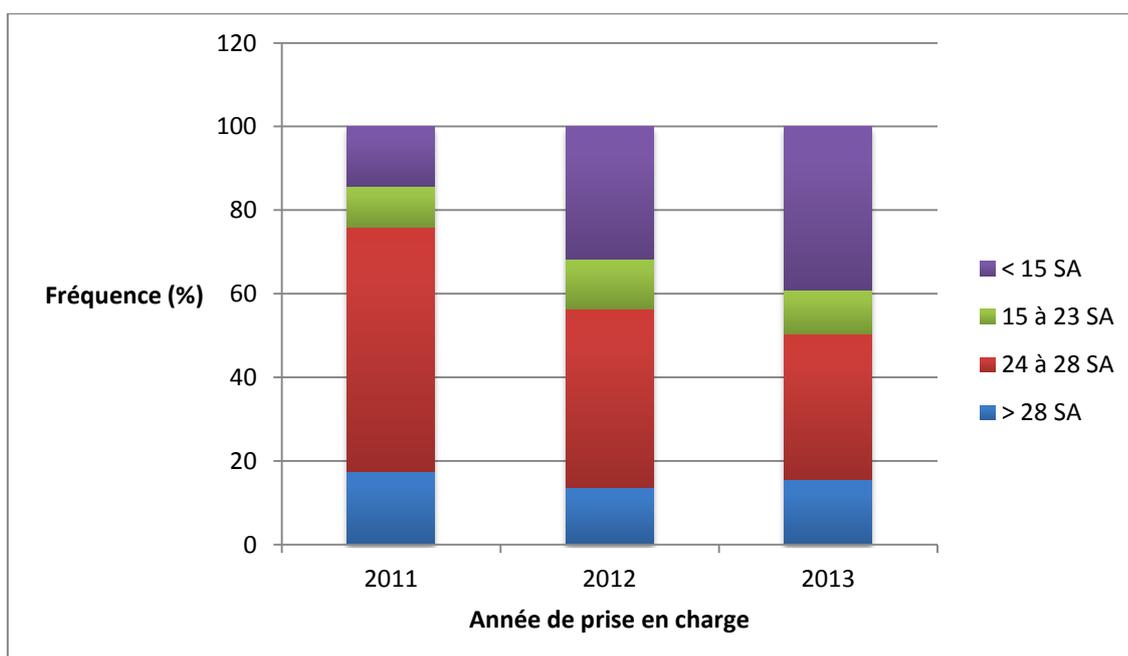
B. Analyse comparative en fonction du terme du diagnostic :

L'analyse en fonction du terme du diagnostic est réalisée sur 1052 patientes (25 dossiers ne sont pas pris en compte car ne précisait pas le terme exact du diagnostic) :

- 298 (28.3%) sont diagnostiquées avant 15 SA,
- 113 (10.7%) à 15-23 SA,
- 478 (45.4%) à 24-28 SA,
- 163 (15.5%) après 28 SA.

Il existe de 2011 à 2013 une augmentation significative de la proportion de femmes diagnostiquées avant 15 SA (14.3% en 2011 et 39.1% en 2013) en parallèle d'une baisse du taux de diagnostic entre 24-28 SA (58.3% versus 34.9%, $p < 0.0001$). Dans les groupes intermédiaires, 15-23 SA et > 28 SA, les taux passent respectivement de 9.8 à 10.4% et de 17.7 à 15.6% (Figure 4).

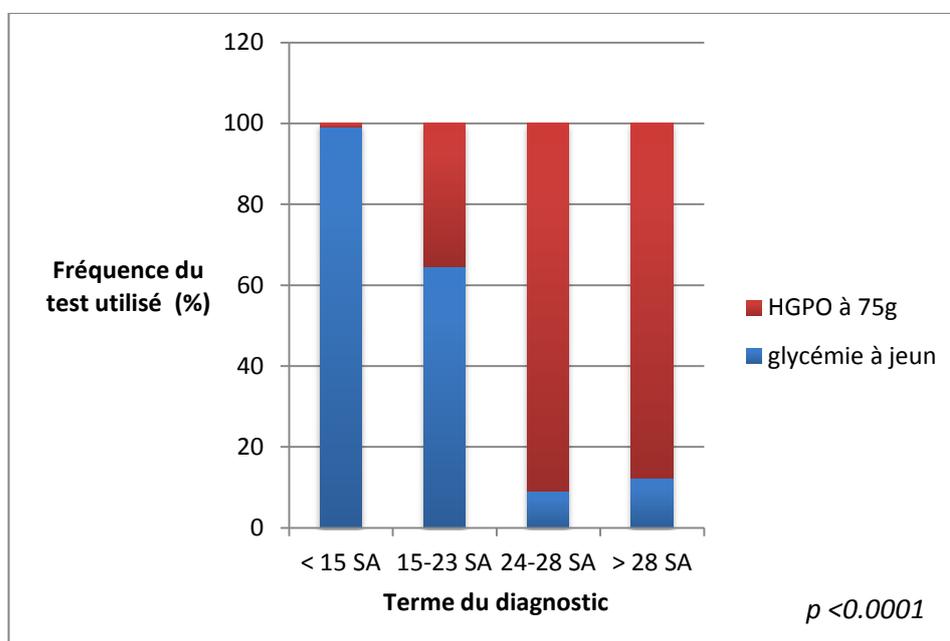
Figure 4 : Répartitions selon le terme du diagnostic en fonction de l'année de prise en charge :



1. Analyse des modalités de dépistage et de diagnostic :

Le dépistage est réalisé avant 15 SA par une glycémie à jeun dans 99% des cas (Tableau 6 et Figure 5). Entre 15 et 23 SA, une glycémie à jeun est réalisée dans 64.6% des cas et une HGPO dans 35.4%. A l'opposé, l'HGPO est utilisée chez 91% des femmes entre 24 et 28 SA et 87.7% après 28 SA.

Figure 5: Répartitions des tests utilisés lors du diagnostic selon le terme :



Nous avons regardé s'il existait une différence pour les moyennes des glycémies à jeun et pour les moyennes des glycémies dosées lors de l'HGPO en fonction du terme du diagnostic. Dans cette étude aucune différence significative n'est trouvée (Tableau 6).

Tableau 6 : Analyse comparative des modalités de diagnostic :

Variable	Diagnostic <15 SA (n=298)	Diagnostic entre 15 et 23 SA (n=113)	Diagnostic entre 24 et 28 SA (n= 478)	Diagnostic > 28 SA (n=163)	P value
Diagnostic par une glycémie à jeun	295 (99%)	73 (64.6%)	43 (9%)	20 (12.3%)	<0.0001
glycémie à jeun (g/l)	0.99 ± 0.07	0.99 ± 0.11	1.03 ± 0.20	1.04 ± 0.26	0.3059
Diagnostic par une HGPO	3 (1%)	40 (35.4%)	435 (91%)	143 (87.7%)	<0.0001
glycémie à jeun (g/l)	0.89 ± 0.08	0.93 ± 0.07	0.93 ± 0.11	0.93 ± 0.10	0.9606
glycémie à 1h (g/l)	2.00 ± 0.12	1.65 ± 0.32	1.70 ± 0.34	1.68 ± 0.31	0.5857
glycémie à 2h (g/l)	1.55 ± 0.32	1.42 ± 0.25	1.41 ± 0.32	1.41 ± 0.32	0.9665

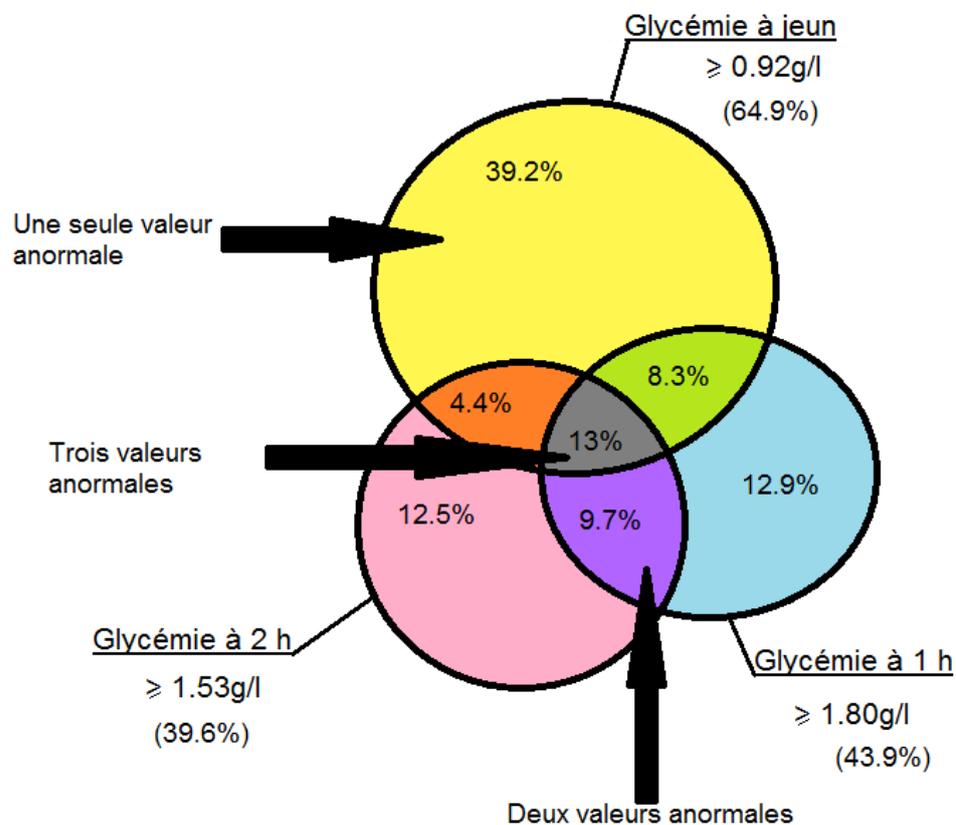
Données en moyenne ± DS ou en n (%).

Entre 24 et 28 SA, les patientes ayant eu une HGPO avaient dans 64.9% des cas au moins une glycémie à jeun ≥ 0.92 g/l, dans 43.9% des cas au moins la glycémie à 1 heure ≥ 1.80 g/l et dans 39.6 % des cas au moins la glycémie à 2 heures ≥ 1.53 g/l. 39.2% des patientes avaient uniquement une glycémie à jeun anormale, 12.9% uniquement celle à 1 heure et 12.5% uniquement celle à 2 heures (Figure 6).

Ces taux sont similaires à ceux retrouvés pour les HGPO réalisées après 28 SA : la présence d'au moins une glycémie à jeun anormale est noté dans 61.2% des cas, d'au moins une glycémie à 1 heure anormale dans 42.4% et à 2 heures dans 36%. Le taux de diagnostics posés uniquement sur une seule valeur anormale est de 39.5% pour la glycémie à jeun, 16.5% à 1 heure et 12.2% à 2 heures.

Figure 6 : taux de glycémies anormales lors des HGPO réalisées entre 24

et 28 SA :



2. Analyse des facteurs de risque :

Il existe une différence significative du taux de surpoids ou d'obésité entre les quatre groupes (Tableau 7). L'analyse 2 à 2 montre que la différence est significative dans le groupe 15-23 SA comparativement à 24-28 SA (77% versus 62.8%, $p=0.025$) et une tendance apparaît entre les groupes <15 SA et 24-28 SA (71.7% versus 62.8%, $p=0.0624$).

Tableau 7 : Analyse comparative des caractéristiques maternelles :

Variables (n=1052)	Diagnostic <15 sa (n=298)	Diagnostic entre 15 et 23 SA (n=113)	Diagnostic entre 24 et 28 SA (n= 478)	Diagnostic > 28 SA (n=163)	P value
Age (années)	32 ± 5.6	32.5 ± 5.4	32.2 ± 5.5	32 ± 5.4	0.8500
IMC (kg/m ²)	28.3* [24.3 ; 32.9]	30.5*‡ [25.6 ; 35.6]	26.6 [23.6 ; 30.9]	26.8 [23.1 ; 30.1]	<0.0001
<i>Facteurs de risques :</i>					
IMC ≥ 25 kg/m ²	213 (71.7)	87 (77)*	300 (62.8)	109 (66.9)	0.0075
Age ≥ 35 ans	91(30.5)	40(35.4)	167 (34.9)	54 (33.13)	0.6126
Diabète familial	195 (65.7)	71 (62.8)	317 (66.5)	106 (65.8)	0.9112
Diabète gestationnel	70 (23.5)	26 (23)	78 (16.3)	26 (16)	0.0402
macrosomie	49 (16.4)	12 (10.6)	70 (14.6)	22 (13.5)	0.4913
<i>Nombre de facteurs de risque</i>					
- 1	97 (32.6)	33 (29.2)	179 (37.5)	56 (34.4)	0.5631
- 2	120 (40.3)	46 (40.7)	183 (38.3)	69 (42.3)	0.5631
- 3 ou plus	81 (27.2)	34 (30.1)	116 (24.3)	38 (23.3)	0.5631

Données en moyenne ± DS ou en n (%) ou médiane [quartile 1 ; quartile 3]. *p significatif comparé à 24-28 SA ‡ p significatif comparé à > 28 SA

La comparaison des IMC (Tableau 7) confirme que les patientes diagnostiquées avant 24 SA sont plus en surpoids ou obèses que celles diagnostiquées après, avec des médianes à 28.3kg/m² [24.2 ; 32.9] avant 15 SA et à 30.5kg/m² [25.6 ; 35.6] entre 15 et 23 SA, significativement supérieures à celles retrouvées entre 24 et 28 SA

(26.6kg/m² [23.6 ; 30.9], respectivement $p=0.0078$ et $p<0.0001$). Une augmentation significative s'observe également entre les groupes 15-23 SA et > 28 SA ($p <0.0001$).

Il existe une différence significative sur l'antécédent de diabète gestationnel dans la comparaison des quatre groupes mais celle-ci n'est pas statistiquement significative dans la comparaison des groupes 2 à 2.

Il n'apparaît pas de différence significative en fonction du terme du diagnostic pour les taux d'antécédent familial de diabète ($p=0.9112$), d'âge maternel supérieur ou égal à 35 ans ($p=0.6126$) et d'antécédent de macrosomie ($p=0.4913$).

Il n'est pas noté de différence sur le nombre cumulé de facteurs de risque entre chaque groupe ($p=0.5631$).

2. Prise en charge thérapeutique du diabète gestationnel :

L'IMC à l'initiation de la prise en charge diabétologique est significativement supérieur chez les patientes du groupe 15-23 SA, en comparaison avec les groupes <15 SA ($p=0.0120$) et 24-28 SA ($p=0.0036$) (Tableau 8). Le gain de poids est plus important après 24 SA, avec une prise moyenne de 9.7 ± 5.1 kg dans le groupe 24-28 SA (versus 5.4 ± 5.6 kg avant 15 SA, $p<0.0001$ et 6.8 ± 5.6 kg entre 15 et 23 SA, $p<0.0001$) et de 11.3 ± 6.3 kg dans le groupe >28 SA ($p<0.0001$ pour la comparaison avec les 3 groupes).

Le délai entre le diagnostic et le début de la prise en charge diminue significativement au cours de la grossesse avec une médiane à 11 SA [6 ; 20] au premier trimestre (<15 SA) versus 3 SA [2 ; 4] après 28 SA ($p<0.0001$).

Les taux d'HbA1c sont plus élevés après 24 SA (5.5%) qu'avant (5.3%). Statistiquement des différences significatives sont observées entre les groupes <15 SA et 24-28 SA ($p=0.0057$) et 15-23 SA et > 28 SA ($p<0.0001$).

Tableau 8 : Analyse comparative des données au début de la prise en charge :

Variable	Diagnostic <15 SA N =298	Diagnostic entre 15 et 23 SA N=113	Diagnostic entre 24 et 28 SA N= 478	Diagnostic > 28 SA N=163	P value
Délais de prise en charge (semaines)	11 [6 ; 20]*††	6 [4 ; 8]*‡	4 [3;6]††	3 [2;4]*†	<0.0001
IMC au début de la prise en charge (kg/m ²)	30.5 [26.5 ; 35.2]†	33.9 [28.6 ;37.9]*	30.1 [27.2 ;34.5]	31 [27.8 ; 34.3]	0.0037
Gain de poids (kg)	5.4±5.6*‡	6.8±5.6*‡	9.7±5.1‡	11.3±6.3*	<0.0001
TA systolique (mmHg)	118.4 ± 13	119.4 ± 12.5	117.4 ± 12.4	115.8 ± 12.2	0.0741
TA diastolique (mmHg)	69.6 ± 10.5	68.9 ± 9.5	68.3 ± 10	67.8 ± 9.9	0.2068
HbA1c (%)	5.3 ± 0.4*	5.3 ± 0.5*‡	5.5 ± 0.5	5.5 ± 0.5	<0.0001

Données en moyenne ± DS ou en n (%) ou médiane [quartile 1 ; quartile 3].] p significatif comparé à < 15 SA † p significatif comparé à 15-23 SA * p significatif comparé à 24-28 SA ‡ p significatif comparé à > 28 SA

Le taux de prise en charge non optimale est significativement plus important dans le groupe < 15 SA (12.2%) comparé à ceux des groupes 24-28 SA (6.5%, p=0.0042) et >28 SA (6.8%, p<0.0001) (Tableau 9).

Tableau 9: Analyse comparative de la prise en charge thérapeutique du diabète gestationnel en fonction du termes du diagnostic

variable	Diagnostic <15 SA N =295	Diagnostic entre 15 et 23 SA N=112	Diagnostic entre 24 et 28 SA N= 476	Diagnostic > 28 SA N=162	P value
Prise en charge optimale	259 (87.8)*	107 (95.5)	445 (93.5)	151 (93.2)	0.0128
règles hygiéno-diététiques seules	177 (60)*	71 (63.4)	345 (72.5)	130 (80.2)	<0.0001
insulinothérapie	82 (27.8)*‡	36 (32.1)‡	100 (21)	21 (13)	<0.0001
Prise en charge non optimale	36 (12.2)*‡	5 (4.5)‡	31 (6.5)	11 (6.8)	0.0128

Données en moyenne ± DS ou en n (%) ou médiane [quartile 1 ; quartile 3]. * p significatif comparé à 24-28 SA ‡ p significatif comparé à > 28 SA † p significatif comparé < 15 SA] p significatif comparé à 15-23 SA

L'insulinothérapie est plus fréquente chez les patientes diagnostiquées précocement. Elle concerne 27.8% des patientes du groupe <15 SA versus 21% du groupe 24-28 SA ($p=0.0042$) et 13% du groupe >28 SA ($p<0.0001$). 31.2% des femmes sont traitées par insuline dans le groupe 15-23 SA, ce qui est significativement plus que dans le groupe > 28 SA ($p=0.0036$).

Tableau 10 : Insulinothérapie en fonction du terme du diagnostic :

Variable	Diagnostic <15 SA N =298	Diagnostic entre 15 et 23 SA N=113	Diagnostic entre 24 et 28 SA N= 478	Diagnostic > 28 SA N=163	P value
Introduction de l'insuline (SA)	26 [19 ;31]*‡§	29 [25.5 ;32]*‡†	32 [30 ;34]‡†§	34 [33 ;35]*‡§	<0.0001
Dose initiale d'insuline (UI)	4.5 [4 ;8]	6 [4 ; 10]	5[4 ; 8]	6[4 ; 12]	0.4648
Dose finale en insuline par kg (UI/kg)	0.21 [0.16 ; 0.42]	0.21 [0.09 ; 0.35]	0.19 [0.11 ; 0.40]	0.13 [0.08 ; 0.24]	0.0618

Données en moyenne \pm DS ou en n (%) ou médiane [quartile 1 ; quartile 3]. * p significatif comparé à 24-28 SA ‡ p significatif comparé à > 28 SA † p significatif comparé < 15 SA § p significatif comparé à 15-23 SA

Plus le diagnostic est réalisé tôt, plus l'insuline, lorsqu'indiquée, est débutée tôt (Tableau 10). Pour les patientes diagnostiquées avant 15 SA, la médiane d'instauration de l'insuline se situe à 26 SA [19 ; 31] tandis qu'elle est à 34 SA [33 ; 35] pour le groupe > 28 SA ($p<0.0001$ pour la comparaison 2 à 2 de tous les groupes).

Une tendance à la diminution des doses d'insuline apparaît en fin de grossesse lorsque les diagnostics sont faits après 24 SA ($p=0.0618$).

3. Les issues de grossesse :

La macrosomie fœtale :

L'une des principales complications du diabète gestationnel est la macrosomie fœtale. L'analyse de la survenue de celle-ci en fonction des deux définitions choisies ne met pas en évidence de différences significatives entre les 4 groupes sur l'ensemble de la population. Les taux vont de 13.4% à 16.4% pour la macrosomie selon un poids supérieur à 4000g et de 14.3% à 19.9% lorsque définie selon Gardosi (Tableau 11).

Tableau 11: Comparaison des poids fœtaux et de la macrosomie en fonction du terme du diagnostic :

variable	Diagnostic <15 SA (n=298)	Diagnostic entre 15 et 23 SA (n=113)	Diagnostic entre 24 et 28 SA (n= 478)	Diagnostic > 28 SA (n=163)	P value
Poids de l'enfant (g)	3540 [3180 ; 3850]	3400 [3030 ; 3760]	3450 [3085 ; 3790]	3500 [3140 ; 3805]	0.1042
<u>Macrosomie fœtale :</u>					
Selon poids > 4000g	49 (16.4)	15 (13.4)	65 (13.7)	25 (15.3)	0.7190
Selon Gardosi	59 (19.9)	16 (14.3)	87 (18.3)	26 (16.1)	0.5335

Données en moyenne \pm DS ou en *n* (%) ou médiane [quartile 1 ; quartile 3].

Nous avons étudié la macrosomie en fonction de la prise en charge thérapeutique (Tableau 12). Son taux se réduit chez les patientes dont la prise en charge est jugée optimale. Cette baisse est significative pour la macrosomie selon un poids supérieur à 4000g (13.8% versus 27.1%, $p=0.0006$) mais seule une tendance à la réduction est montrée pour la macrosomie selon Gardosi (17.6% versus 24.1%, $p=0.0586$).

Tableau 12 : Taux de macrosomie en fonction de la prise en charge

thérapeutique :

Variable	Prise en charge optimale (n=984)	Prise en charge non optimale (n=83)	<i>P value</i>
Macrosomie >4000g (n=159)	136 (13.8)	23 (27.7)	< 0.0001
Macrosomie selon Gardosi, (n=192)	173 (17.6)	20 (24.1)	0.0586

Données exprimées en n(%).

Chez les patientes dont la prise en charge est optimale, nous avons analysé le taux de macrosomie en fonction du traitement (diététique seule ou diététique et insuline). Parmi ces femmes, il existe un taux moins important de macrosomie chez les patientes sous règles diététiques seules que chez celles sous diététique et insuline. Cette différence est significative pour la macrosomie <4000g ($p < 0.0001$) mais limitée pour la macrosomie selon Gardosi ($p = 0.0586$) (Tableau 13).

Lorsqu'ajustés sur des facteurs confondants (IMC avant grossesse, HbA1c $\geq 5.5\%$ et âge gestationnel), il n'existe plus de différence de taux de macrosomie en fonction du traitement ($p = 0.2784$).

Tableau 13: Taux de macrosomie chez les patientes dont la prise en charge

est optimale en fonction du traitement :

Variable	Règles hygiéno-diététiques suffisantes (n=743)	Insulinothérapie (n=241)	<i>P value</i>
Macrosomie >4000g (n=159)	90 (12.1)	46 (19.1)	< 0.0001
Macrosomie selon Gardosi, (n=192)	121 (16.3)	52 (21.7)	0.0586

Données exprimées en n(%).

La comparaison du taux de macrosomie en fonction de la présence d'un IMC avant grossesse $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ (Tableau 14) montre une prévalence plus importante pour la macrosomie définie par un poids supérieur à 4000g ($p=0.0046$). Cette différence significative ($p=0.0011$) persiste après ajustement sur des facteurs confondants (traitement, HbA1c $\geq 5.5\%$ et âge gestationnel).

Tableau 14 : fréquence de survenue de macrosomie en fonction de la présence d'un IMC avant grossesse $\geq 25 \text{ kg/m}^2$:

Variable	IMC < 25 kg/m ² (n=347)	IMC \geq 25 kg/m ² (n=726)	<i>P value</i>
Macrosomie >4000g (n=159)	36 (10.4)	123 (16.9)	<i>P=0.0046</i>
Macrosomie selon Gardosi, (n=192)	73 (21)	121 (16.7)	<i>P=0.0836</i>

Données exprimées en n(%).

Par contre, il n'existe pas de différence selon la définition de macrosomie selon Gardosi.

Nous avons également comparé les taux de macrosomie en fonction de l'année de prises en charge (2011 ou 2013). Sur l'ensemble de la population, le taux de macrosomie diminue de 2011 à 2013, en passant de 16.4 à 13.8% (>4000g) et de 18.2 à 15.8% (Gardosi) (Tableau 15).

Il semblerait que si on prend comme définition la macrosomie > 4000g, on a réduit son taux de 12.1% à 9.7% (groupe 15-23 SA), de 16.3% à 10.4% (groupe 24-28 SA) et de 18.6% à 14.6% (groupe >28 SA). Si on prend la définition de macrosomie selon Gardosi, on a réduit le taux de macrosomie de 19.9% à 10.4% pour le groupe 24-28 SA, en atteignant la significativité (p=0.0336).

Tableau 15 : Comparaison des taux de macrosomie entre 2011 et 2013 :

Variable	Macrosomie > 4000g			Macrosomie Gardosi		
	2011 (n=336)	2013 (n=304)	<i>P value</i>	2011 (n=335)	2013 (n=304)	<i>P value</i>
Diagnostic 15 SA <	8 (16.7)	21 (17.5)	0.8973	11 (22.9)	23 (19.3)	0.6022
Diagnostic 15-23 SA de	4 (12.1)	3 (9.7)	1.0000	4 (12.1)	4 (12.9)	1.0000
Diagnostic 24-28 SA de	32 (16.3)	11 (10.4)	0.1579	39 (19.9)	11 (10.4)	0.0336
Diagnostic 28 SA >	11 (18.6)	7 (14.6)	0.5765	7 (12.1)	10 (20.8)	0.2209

Valeurs en n (%)

Données d'accouchement :

Aucune différence significative n'est observée en comparant les modalités d'accouchement (Tableau 16). Le taux de césarienne avant travail est compris entre 9.1 et 11.7% et le taux de déclenchement entre 22.4 et 25.3%. Le taux de patientes ayant accouché par césarienne va de 19.3 % à 29.2%.

Tableau 16: Issues de grossesse en fonction du terme du diagnostic :

Variable	Diagnostic <15 SA (n=298)	Diagnostic entre 15 et 23 SA (n=113)	Diagnostic entre 24 et 28 SA (n= 478)	Diagnostic > 28 SA (n=163)	P value
Déclenchement du travail	72 (24.4)	26 (23.4)	106 (22.4)	41 (25.3)	0.8260
Césarienne avant travail	33 (11.2)	13 (11.7)	43 (9.1)	19 (11.7)	0.8260
Extraction instrumentale	54 (18.1)	16 (14.2)	99 (20.7)	37 (22.7)	0.2717
Dystocie des épaules	12 (4)	1 (0.9)	25 (5.2)	8 (4.9)	0.2285
Accouchement par césarienne	66 (22.2)	33 (29.2)	92 (19.3)	39 (23.9)	0.1166
Prématurité (<37 SA)	21 (7.1)	12 (10.6)	25 (5.2)	6 (3.7)	0.0782
Transfert en néonatalogie	12 (4)	9 (8)	17 (3.6)	5 (3.1)	0.1674

Données en n (%).

De plus, aucune différence n'existe entre chaque groupe concernant la survenue d'extractions instrumentales, de dystocies des épaules, de prématurité et de transferts en néonatalogie.

Il n'a pas été retrouvé chez le nouveau-né d'atteinte du plexus brachial, de complications traumatiques ou d'hypoglycémies sévères.

Les motifs de transfert sont résumés dans le tableau 17 et se répartissent entre retard de croissance intra-utérin (RCIU), détresse respiratoire et autres.

Tableau 17: Motifs de transfert en néonatalogie :

Variable	Diagnostic < 15 SA (n=298)	Diagnostic entre 15 et 23 SA (n=113)	Diagnostic entre 24 et 28 SA (n=478)	Diagnostic > 28 SA (n=163)
RCIU	2(0.7)	1(0.9)	3(0.6)	1(0.6)
Détresse respiratoire	2(0.7)	4(3.5)	7(1.5)	2(1.2)
Autres motifs	8(2.7)	4(3.5)	7(1.5)	2(1.2)

Données en n(%).

L'analyse portant sur les patientes dont la prise en charge est jugée optimale aboutit à des résultats similaires à ceux de toute la population étudiée (Tableau 18).

Tableau 18: Issues de grossesses chez les patientes dont la prise en charge est optimale en fonction du terme du diagnostic :

Variable	Diagnostic <15 SA (n=298)	Diagnostic entre 15 et 23 SA (n=113)	Diagnostic entre 24 et 28 SA (n= 478)	Diagnostic > 28 SA (n=163)	P value
Macrosomie > 4000g	42 (16.2)	14 (13.2)	54 (12.2)	21 (13.9)	0.5177
Macrosomie selon Gardosi	51 (19.8)	15 (14.2)	79 (17.8)	22 (14.7)	0.4549
Déclenchement Césarienne avant travail	64 (25)	25 (23.8)	100 (22.6)	38 (25.3)	0.7610
Extraction instrumentale	28 (10.9)	13 (12.4)	39 (8.8)	18 (12)	0.7610
Dystocie des épaules	48 (18.5)	16 (15)	94 (21.1)	33 (21.9)	0.4352
Accouchement par césarienne	8 (3.1)	1 (0.9)	22 (4.9)	7 (4.6)	0.2199
Prématurité (<37 SA)	58 (22.4)	32 (30)	84 (18.9)	36 (23.9)	0.0796
Transfert en néonatalogie	18 (7)	11 (10.3)	25 (5.6)	5 (3.3)	0.1223
	9 (3.5)	8 (7.5)	14 (3.2)	4 (2.7)	0.1572

Données en n (%).

.IV. Discussion

L'objectif de cette étude est de déterminer les caractéristiques maternelles et les issues de grossesse chez les patientes ayant un diabète gestationnel diagnostiqué précocement. Dans cette étude, près d'une patiente sur deux est diagnostiquée avant 24 SA, dont plus d'un tiers au premier trimestre de la grossesse.

A. Adoption des recommandations et prévalence du diagnostic précoce :

Nos résultats montrent que les recommandations de 2010 [12] sont majoritairement suivies par les professionnels de santé comme l'attestent le faible nombre d'exclues en raison d'un dépistage par un test d'O'Sullivan (106 patientes dont 5 seulement à partir de 2012) et le taux de dépistage par glycémie à jeun au premier trimestre (99%) et HGPO entre 24 et 28 SA (91%).

Sur toute la durée de cette étude, 41% des diabètes gestationnels ont été diagnostiqués par une glycémie à jeun (83.1% des diagnostics par une glycémie à jeun sont faits précocement). Il faut noter que 30.3% des diagnostics posés sur une glycémie à jeun avaient des valeurs comprises entre 0.92g/l et 0.95g/l.

En 2013, 39.1% des diagnostics sont réalisés au premier trimestre soit deux fois plus qu'en 2011 (14.3%), alors qu'à l'inverse le nombre de diagnostics fait à 24-28 SA baisse à 34.9% (58.3% en 2011). Cela suggère une utilisation plus répandue du

dépistage précoce. Toutefois le délai très court entre la publication des recommandations et le début de l'inclusion des participantes a possiblement un impact sur le taux de diagnostics précoces en 2011.

Parmi les patientes dépistées par une HGPO entre 24 et 28 SA, le taux de valeurs anormales est de 64.9% pour la glycémie à jeun, de 43.9% pour la glycémie à 1 heure et de 39.6% pour la glycémie à 2 heures. Dans 12.5% des cas le diagnostic de diabète gestationnel est posé sur la glycémie à 2 heures.

Ces résultats sont similaires à ceux retrouvés pour les HGPO réalisées après 28 SA.

Sacks *et al.* [44] pour l'étude internationale HAPO ayant inclus près de 24000 femmes, ont montré que, parmi les patientes diagnostiquées selon les critères de l'IADPSG, 55% avaient au moins une glycémie à jeun anormale, 55% au moins la glycémie à 1 heure et 38% au moins la glycémie à 2 heures. Ils rapportent une variabilité de ces chiffres en fonction des centres. Les résultats de notre étude se rapprochent des résultats observés dans les centres dont la population est majoritairement caucasienne. Le pourcentage de patientes diagnostiquées sur la glycémie à 2 heures est voisin de celui de notre étude (12%).

B. Caractéristiques maternelles :

Afin de se conformer aux recommandations proposées par le CNGOF et la SFD [12], seules les patientes dépistées en présence d'au moins un facteur de risque ont été retenues pour l'analyse.

Parmi ces facteurs de risque, deux prédominent chez toutes les patientes : l'IMC $\geq 25\text{kg/m}^2$ (67.8%) et l'antécédent familial de diabète (65.7%). Kim *et al.* [45] attribuent d'ailleurs 46.2% des diabètes gestationnels à la présence d'un surpoids ou d'une obésité.

Les participantes dans cette étude ont un IMC moyen avant grossesse à $28.6\pm 6.7\text{kg/m}^2$.

Afin d'évaluer le rapport coût-efficacité des critères de l'IADPSG, Duran *et al.* [46] ont inclu 1526 patientes espagnoles suite à un dépistage systématique. Un diabète gestationnel est diagnostiqué chez 542 patientes (35.5%). Ces dernières ont un âge médian de 34 ans [30 ; 37], un IMC médian avant grossesse à 23.7kg/m^2 [21.4 ; 27] ainsi que des taux de surpoids à 8.5% et de diabète familial à 9.2%.

Dans une étude belge ayant analysé les données de dépistage systématique de 6727 femmes dont 160 (2.4%) ont un diabète gestationnel selon les critères de l'IADPSG, Benhalima *et al.* [47] trouvent un IMC à $23.3\pm 3.7\text{kg/m}^2$ et un taux de surpoids à 27.5%.

Sur le nombre cumulé de facteurs de risque, il n'est pas noté de différence en fonction du terme du diagnostic.

Néanmoins, l'analyse indépendante de chaque facteur révèle que les patientes diagnostiquées avant 24 SA sont plus souvent en surpoids ou obèses que celles dont le diagnostic est posé entre 24 et 28 SA ($p < 0.0001$), montrant que le facteur surpoids/obésité est un facteur majeur dont il faut tenir compte.

Les patientes diagnostiquées précocement apparaissent donc comme étant plus à risque de complications périnatales et en particulier de macrosomie. En effet, Black *et al.* [48] montrent que, sans intervention thérapeutique, la prévalence d'un excès de poids fœtal augmente avec l'IMC maternel et que son association avec le diabète gestationnel est synergique.

Les HbA1c mesurées au début de la prise en charge sont significativement plus basses chez les patientes diagnostiquées avant 24 SA ($5.3\pm 0.4\%$ et $5.3\pm 0.5\%$) qu'entre 24 et 28 SA ($5.5\pm 0.5\%$, $p < 0.0001$).

Le dosage de l'HbA1c au premier trimestre est recommandé par l'IADPSG [11] pour dépister les diabètes de type 2 ($HbA1c \geq 6.5\%$). Par ailleurs, l'HbA1c est associée à un risque de survenue de complications périnatales mais n'est pas considérée à ce jour comme un test de dépistage alternatif [49].

Dans une étude menée chez des patientes dépistées entre 24 et 28 SA, Rajput *et al.* [50] observent que l'HbA1c est plus élevée dans les diabètes gestationnels que dans les grossesses normales ($5.73\pm 0.34\%$ versus $5.34\pm 0.34\%$) et suggèrent que l'utilisation combinée de l'HbA1c et d'une HGPO à 75g de glucose permettrait d'éviter deux tiers des tests de charge. Mosca *et al.* [51] évaluent la limite supérieure d'une HbA1c normale à 5.5% entre 24 et 27 SA et mettent en évidence une petite hausse significative de l'HbA1c en fin de grossesse.

Cependant l'anémie, fréquente durant la grossesse, et les hémoglobinopathies influencent le taux d'HbA1c et peuvent nuancer son utilisation.

C. Prise en charge du diabète gestationnel :

Dans notre étude, 92.2% des patientes ont bénéficié d'une prise en charge optimale. Une insulinothérapie est nécessaire pour 24.5% d'entre elles. Dans leur étude, Duran *et al.* [46] retrouvent quant à eux un taux d'insulinothérapie à 19.9%.

Les participantes adhèrent globalement à cette prise en charge lourde. Crowther *et al.* [38] ont d'ailleurs montré un bénéfice sur la qualité de vie ressentie par les patientes prises en charge.

Toutefois chez les patientes diagnostiquées avant 15 SA le taux d'interruption du suivi et/ou de refus de l'insuline atteint 12.2%, soit près du double de celui observé pour le groupe 24-28 SA (6.5%). Ces patientes attendent plus longtemps entre leur diagnostic et le début de leur prise en charge en diabétologie (médiane à 11 semaines [6 ;20] contre 4 [3 ;6] pour le groupe 24-28 SA, $p < 0.0001$). Leur suivi est également plus long. Tout cela peut affaiblir leur adhésion au traitement. Ces résultats montrent qu'il faut avoir une attention particulière pour ces patientes et peut-être alléger leur prise en charge en limitant la surveillance glycémique à 4 au lieu de 6 fois par jour.

Cette étude montre d'ailleurs que plus le diagnostic est tardif plus la prise en charge est débutée rapidement.

L'insulinothérapie s'avère plus fréquemment nécessaire lors d'un diagnostic précoce. Le pic à 32.1% dans le groupe 15-23 SA (27.8% dans le groupe <15 SA)

pourrait s'expliquer par le taux inférieur de prise en charge non optimale (4.5% versus 12.2%).

Plus le diagnostic est précoce plus l'introduction de l'insuline est réalisée tôt ($p < 0.0001$).

Une tendance à la diminution des doses en fin de traitement en UI/kg est observée chez les patientes diagnostiquées tardivement, allant de pair avec une durée d'insulinothérapie plus courte.

D. Impact sur les issues de grossesse

En cas de diabète gestationnel bien équilibré, la prise en charge recommandée pour l'accouchement est la même que celle des grossesses normales [12], avec pour objectif un âge gestationnel de 39 SA + 0j. Dans les situations de déséquilibre ou de retentissement fœtal, l'accouchement est provoqué à un terme tenant compte de la balance bénéfico-risque. Dans la lignée de ces recommandations, les naissances dans cette étude se font à un terme moyen de 39±1.8 SA sans différence significative entre chaque groupe.

Il n'y a pas plus de déclenchements du travail ou de césariennes que dans la population générale.

L'une des principales complications du diabète gestationnel est la macrosomie fœtale. Les traumatismes obstétricaux (dystocie des épaules, traumatisme, atteinte du plexus brachial) lui sont principalement attribués. Landon *et al.* [39] pour le NICHD, montrent le bénéfice d'une intervention thérapeutique, dans une étude prospective randomisée conduite sur 958 participantes dépistées entre 24 et 31 SA, avec une diminution du taux de macrosomie (de 14.3% à 5.9% pour les poids de naissance supérieur à 4000g et de 14.5% à 7.1% pour les excès de poids fœtaux), de dystocie des épaules (de 4% à 1.5%) et de césariennes (de 33.8% à 26.9%).

Dans la littérature sont distingués les termes de macrosomie et de « large for gestational age » (LGA). Le premier est défini par un poids de naissance supérieur ou égal à 4000g voire 4500g et ne tient pas compte de l'âge gestationnel. Le deuxième se

réfère à un poids de naissance supérieur au 90^e percentile sur une courbe de population. Les courbes utilisées sont très nombreuses et varient en fonction des populations, mais elles offrent l'avantage de prendre en compte l'âge gestationnel et le sexe du nouveau-né. Cependant différents facteurs à la fois physiologiques et/ou pathologiques sont responsables d'une élévation du poids fœtal [52]. Pour prendre en considération ces derniers, des courbes ajustées sur différents paramètres maternels et fœtaux ont été récemment proposées dont celle présentée par Gardosi [53], mais n'ont à ce jour pas montré leur supériorité pour diagnostiquer les LGA comparées aux courbes de population [54,55] et font encore l'objet d'évaluations.

Dans notre cas, deux définitions sont adoptées (> 4000g et > 90^e percentiles sur courbes ajustées selon Gardosi). Pour chacune d'entre elles, le taux de macrosomie est respectivement de 14.8% et 18.1% sans différence significative entre les 4 groupes. Cependant, l'analyse des données de 2013 montre un taux à 10.4% pour les deux définitions dans le groupe 24-28 SA, avec une baisse significative entre 2011 et 2013 pour le taux de macrosomie selon Gardosi dans ce même groupe (19.9% en 2011, $p=0.0336$). Cette baisse peut s'expliquer soit par une meilleure utilisation du dépistage précoce, soit par l'adaptation de la prise en charge diabétologique suite à des résultats préliminaires qui ont montré que le taux de macrosomie restait trop élevé malgré une prise en charge intensive.

Une prise en charge non optimale en fonction d'un traitement intensif est associée à un taux de macrosomie plus élevé (27.7% versus 13.8%, $p<0.0001$). Le traitement du diabète gestationnel permet donc de réduire le taux de macrosomie fœtale.

Ces résultats concordent avec ceux de Landon *et al* [39] déjà évoqué et avec ceux de Crowther *et al* [38] qui montrent une diminution de la macrosomie de 21% à 10% et des LGA de 22% à 13%.

Dans cette étude, il est observé une augmentation du taux de macrosomie selon un poids fœtal > 4000g chez les patientes avec un IMC avant grossesse $\geq 25\text{kg/m}^2$. Cette différence persiste après ajustement sur des facteurs confondants. Dans leur étude, Barnes *et al.* [56] déterminent que l'IMC avant grossesse est un facteur prédictif de macrosomie dont le risque croît avec l'augmentation de ce dernier (OR 1.06 [1.04-1.08]). Indépendamment du diabète gestationnel, la surcharge pondérale est un facteur de risque de macrosomie [45]. Olmos *et al.* [57] ont montré qu'une prise en charge optimale n'est pas suffisante pour réduire le taux de macrosomie chez les patientes ayant un IMC avant grossesse supérieur ou égal à 25 kg/m². Une prise en charge nutritionnelle de ces patientes avant la conception pourrait donc réduire le risque de macrosomie.

Il n'est pas montré de corrélation entre la macrosomie et l'IMC lorsque les courbes ajustées de Gardosi sont utilisées. En effet celles-ci sont ajustées en fonction de la taille et du poids maternel avant grossesse. Sjaarda *et al.* [54], analysant l'utilisation de courbes ajustées pour déterminer la macrosomie et son association avec la survenue de complications périnatales, ont montré qu'une courbe non ajustée sur le poids maternel permet, chez des patientes en surpoids, de mieux mettre en évidence la survenue de dystocie des épaules qu'une courbe de Gardosi.

Notre étude montre que les patientes sous insuline ont un taux de macrosomie >4000g plus élevé mais ce sont aussi les patientes ayant les niveaux glycémiques les plus élevés. 19.1% des mères d'enfants macrosomes étaient sous insuline contre 12.1% sous règles diététiques seules. Après ajustement sur des critères confondants, la différence significative disparaît. Barnes *et al.* [56] dans une étude rétrospective menée sur 1695 femmes ont montré que l'insulinothérapie est un facteur prédictif de survenue de macrosomie (OR 1.5 [1.12-2.03]) mais également que les patientes traitées par insuline sont plus obèses et ont une prise de poids au cours de la grossesse plus importante.

Il n'est pas montré de différence dans cette étude selon le terme du diagnostic concernant la survenue de prématurité (6.1%), de dystocie des épaules (4.4%) ou de césarienne (22.2%). Dans leur étude, Duran *et al.* [46] retrouvent des résultats similaires pour la prématurité et les césariennes (respectivement 5.9% et 22.1%).

E. Biais de l'étude

Cette étude présente un biais de recrutement dans la mesure où elle est monocentrique et conduite dans une maternité de niveau III où consultent possiblement des patientes plus à risques de complications. Néanmoins les patientes ont été incluses de façon continue, constituant un échantillon exhaustif, ce qui permet de penser qu'il est représentatif de la population générale.

Le délai court entre la publication des recommandations de 2010 et le début de l'inclusion est une limite à cette étude. Toutefois, sa durée permet de nuancer ces premières données comme cela a été vu précédemment.

Il n'a pas été possible d'évaluer la qualité du suivi des règles hygiéno-diététiques chez ces patientes ainsi que la mise en pratique réelle de l'activité physique régulière qui était initialement proposée.

De plus nous manquons de données médico-économique nous permettant d'évaluer le bénéfice en fonction du coût à la fois de la prise en charge mais aussi des complications évitées. A noter qu'une étude médico-économique espagnole a montré récemment un bénéfice à l'utilisation des critères de l'IADPSG [46].

.V. Conclusion

La prise en charge du diabète gestationnel est donc un enjeu de santé publique.

Cette étude montre que les patientes dont le diagnostic est fait dès le premier trimestre sont plus en surcharge pondérale et ont plus souvent recours à une insulinothérapie. Le taux de macrosomie chez les patientes diagnostiquées précocement reste élevé à 16.4% et 19.9 % selon la définition de macrosomie utilisée, alors que chez les patientes dont le diagnostic est réalisé entre 24 et 28 SA, le taux de macrosomie est réduit de 2011 à 2013 à 10.4%.

Le dépistage du diabète gestationnel dès le premier trimestre suivant les recommandations de 2010 est à poursuivre.

Les patientes avec un diagnostic précoce devraient bénéficier d'une prise en charge plus rapide. Il convient de réorganiser la prise en charge diabétologique et nutritionnelle qui semble devoir être différente chez les patientes diagnostiquées précocement. On peut penser que le taux de macrosomie aurait été nettement supérieur en l'absence de prise en charge puisque ces femmes constituent le groupe le plus à risque (plus de surpoids ou d'obésité).

La macrosomie n'est pas uniquement liée au diabète gestationnel. D'autres facteurs interviennent comme l'IMC maternel. Une prise en charge de la surcharge pondérale avant la conception permettrait de réduire le risque de macrosomie.

.VI. Références bibliographiques

1. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2014 Jan ;37 Suppl 1 :S81-90.
2. Vambergue A, Valat AS, Dufour P, Cazaubiel M, Fontaine P, Puech F. Physiopathologie du diabète gestationnel. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2002 Oct ;31 (6 Suppl) :4S3-4S10.
3. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. Recommandation pour la pratique clinique. Diabète et Grossesse. 1996 Déc.
4. O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes*. 1964 may-jun;13:278-285.
5. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. 1982 Dec 1;144 (7):768-773.
6. Jensen DM, Damm P, Sorensen B, Molsted-Pedersen L, Westergaard JG, Klebe J *et al*. Clinical impact of Mild Carbohydrate Intolerance in Pregnancy : A study of 2904 non diabetic Danish women with risk factors of gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*. 2001 Aug ;185(2) :413-419.
7. Sermer M, Naylor CD, Gare DJ, Kenshole AB, Ritchie JWK, Farine D *et al*. Impact of increasing carbohydrate intolerance on maternal-fetal outcomes in 3637 women without gestational diabetes. The Toronto Tri-hospital Gestational Diabetes Project. *Am J Obstet Gynecol*. 1995 Jul;173(1):146-56.
8. Vambergue A, Nuttens MC, Verier-Mine O, Dognin C, Cappoen JP, Fontaine P. Is mild gestational hyperglycaemia associated with maternal and neonatal complications ? The Diagest Study. *Diabet Med*. 2000 Mar;17(3):203-8.
9. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR *et al*. HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. *N Engl J Med*. 2008 May 8;358:1991-2002.
10. Jensen DM, Korsholm L, Ovesen P, Beck-Nielsen H, Molsted-Pedersen L, Damm P. Adverse pregnancy outcome in women with mild glucose intolerance : is there a clinically meaningful threshold value for glucose ? *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2008 ;87(1):59-62.
11. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P *et al*. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*. 2010 Mar ;33(3):676-82.
12. Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français, Société Française de Diabétologie. Gestational Diabetes. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2010 Dec;39(8 suppl 2):S338-342.
13. Hiéronimus S, Le Meaux JP. [Relevance of gestational diabetes screening and comparison of selective with universal strategies.] *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2010 Dec ;39(8 suppl 2) : S200-213.
14. Galtier F. [Definitions, epidemiology, risk factors]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2010 Dec ;39(8 suppl 2) : S144-170.

15. Cosson E, Benbara A, Pharisien I, Nguyen MT, Revaux A, Lormeau B et al. Diagnostic and pronostic performances over 9 years of a selective screening strategy for gestational diabetes mellitus in a cohort of 18,775 subjects. *Diabetes Care*. 2013 Mar;36(3) :598-603.
16. Capula C, Chiefari E, Vero A, Arcidiacono B, Iiritano S, Puccio L et al. Gestational Diabetes Mellitus : Screening and outcomes in southern Italian pregnant women. *ISRN Endocrinology*. 2013 Sep 5;2013 :387495 doi: 10.1155/2013/387495.
17. Cosson E, Cussa-Pillegand C, Benbara A, Pharisien I, Jaber Y, Banu I et al. The diagnostic and pronostic performance of a selective screening strategy for gestational diabetes mellitus according to ethnicity in Europe. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Mar; 99(3) :996-1005
18. ACOG committee on Practice Bulletins, Obstetric. Practice Bulletin No137 : Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol*. 2013 Aug;122(2Pt1) :406-16
19. Vandorsten JP, Dodson WC, Espeland MA, Grobman WA, Guise JM, Mercer BM et al. NIH Consensus development conference : diagnosing gestational diabetes mellitus. *NIH Consens State Sci Statements*. 2013 Mar 6;29(1):1-31
20. World Health Organization. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy. WHO/NMH/MND/13.2. ed Geneva : World Health Organization. 2013
21. Ferrara A. Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus. A public health perspective. *Diabetes Care*. 2007 Jul;30 Suppl 2: S141-146
22. 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 May;198(5):525 e1-5.
23. Vibeke A, Van Der Ploeg HP, Cheung NW, Huxley RR, Bauman AE. Sociodemographic correlates of increasing trend in prevalence of gestational diabetes mellitus in large population of women between 1995 and 2005. *Diabetes Care*. 2008 Dec ;31 :2288-93
24. Ferrara A, Kahn HS, Quesenberry CP, Riley C, Hedderson MM. An increase in the incidence of gestational diabetes mellitus : Northern California, 1991-2000. *Obstet Gynecol*. 2004 Mar;103(3):526-533.
25. Torloni MR, Betran AP, Horta BL, Nakamura MU, Atallah AN, Moron et al. Prepregnancy BMI and risk of gestational diabetes : a systematic review of the literature with meta-analysis. *Obes Rev*. 2009 Mar;10(2) :194-203.
26. Etude ObEpi 2012. Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité. Une enquête INSERM/ KANTAR HEALTH/ ROCHE
27. Wery E, Vambergue A, Le Goueff F, Vincent D, Deruelle P. [Impact of the new screening criteria on the gestational diabetes prevalence.] *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2014 Apr;43(4):307-313.
28. Sacks D, Hadden DR, Maresh M, Deerochanawong C, Dyer AR, Metzger BE et al. Frequency of gestational diabetes mellitus at collaborating centers based on IADPSG consensus panel-recommended criteria : the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes (HAPO) study. *Diabetes Care*. 2012 Mar;35(3) :526-528

29. O'Sullivan EP, Avalos G, O'Reilly M, Denny MC, Gaffney G, Dunne F. Atlantic diabetes in pregnancy (DIP) : the prevalence and outcomes of gestational diabetes mellitus using new criteria. *Diabetologia*. 2011 Apr ;54(7):1670-1675
30. Beucher G, Viaris de Lesegno B, Dreyfus M. [Maternal outcome of gestational diabetes mellitus.] *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2010 Dec;39(8 Suppl 2):S171-S188
31. Bellamy L, Casas JP, D Hingorani A, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2009;373(9677):1773-1779.
32. Noctor E, Crowe C, Carmody LA, Kirwan B, O'Dea A, Glynn LG et al. ATLANTIC – DIP: prevalence of metabolic syndrome and insulin resistance in women with previous gestational diabetes mellitus by International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups criteria. *Acta Diabetol*. 2014 Jul 8
33. Shah BR, Retnakaran R, Booth GL. Increased risk of cardiovascular disease in young women following gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2008 Aug;31(8):1668-1669
34. Perderson J. Weight and length at birth of infants of diabetic mothers. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1954 Aug ;16(4) :330-42.
35. Jordan I, Andra P, Putet G. Nouveau-nés de mère diabétique. In : *Encyclo Méd Chir Pédiatrie*. Paris : Elsevier Masson SAS ; 2007. P 4-002-S-50
36. 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 (Paris)*. 2010 Dec;39(8 Suppl 2):S189-199.
37. Boerschmann H, Pfluger M, Henneberger L, Ziegler AG, Hummel S. Prevalence and predictors of overweight and insulin resistance in offspring of mothers with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2010 Aug;33(8):1845-1849.
38. 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) :2477-2486
39. Landon MB, Spong CY, Thom E, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med*. 2009 Oct ;361(14) :1339-1348.
40. Blumer I, Hadar E, Hadden DR, Javanovic L, Mestman JH, Murad MH et al. Diabetes and pregnancy: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Nov;98(11):4227-49.
41. Hovarth 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 Apr 1;340 :c1395
42. Riskin-Mashiah S, Younes G, Damti A, Auslender R. First-trimester fasting hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *Diabetes Care*. 2009 Sep;32(9):1639-1643.
43. Ego A, Subtil D, Grange G, Thiebaugeorges O, Senat MV, Vayssiere C et al. Customized versus population-based birth weight standards for identifying growth

restricted infants : A French multicenter study. *Am J Obstet Gynecol.* 2006 ;194 :1042-1049.

44. Sacks DA, Hadden DR, Maresh M, Deerochanawong C, Dyer AR, Metzger BE et al. HAPO Study Cooperative Research Group. Frequency of gestational diabetes mellitus at collaborating centers based on IADPSG Consensus panel-recommended criteria. *Diabetes Care.* 2012 Mar;35(3):526-8.

45. Kim SY, England L, Wilson HG, Bish C, Statten GA, Dietz P. Percentage of gestational diabetes mellitus attributable to overweight and obesity. *Am J Public Health.* 2010 Jun;100(6):1047-1052.

46. Duran A, Saenz S, Torrejon MJ, Bordiu E, del Valle L, Galindo M et al. Introduction of IADPSG criteria for the screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus results in improved pregnancy outcomes at a lower cost in a large cohort of pregnant women : The St. Carlos Gestational Diabetes Study. *Diabetes Care.* 2014 Sep;37(9) :2442-50

47. Benhalima K, Hanssens M, Devlieger R, Verhaeghe J, Mathieu C. Analysis of pregnancy outcomes using the new IADPSG recommendation compared with the Carpenter and Coustan criteria in an area with a low prevalence of gestational diabetes. *Int J Endocrinol.* 2013 ;2013 :248121. doi: 10.1155/2013/248121.

48. Black MH, Sacks DA, Xiang AH, Lawrence JM. The relative contribution of prepregnancy overweight and obesity, gestational weight gain, and IADPSG-defined gestational diabetes mellitus to fetal overgrowth. *Diabetes Care.* 2013 Jan;36(1):56-62.

49. Lowe LP, Metzger BE, Dyer AR, Lowe J, McCance DR, Loppin TRJ et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes (HAPO) study : Associations of maternal A1C and glucose with pregnancy outcomes. *Diabetes Care.* 2012 Mar;35(3):574-580.

50. Rajput R, Yadav Y, Rajput M, Nanda S. Utility of HbA1c for diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012 Oct;98(1):104-107

51. Mosca A, Paleari R, Dalfrà MG, Di Cianni G, Cuccuru I, Pellegrini G et al. Reference intervals for hemoglobin A1c in pregnant women : data from an Italian multicenter study. *Clin Chem.* 2006 Jun;52(6):1138-1143.

52. Henriksen T. The macrosomic fetus : a challenge in current obstetrics. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008 ;87(2):134-145

53. Gardosi J. Customized fetal growth standards : rationale and clinical application. *Semin Perinatol.* 2004 Feb;28(1):33-40.

54. Sjaarda LA, Albert PS, Mumford SL, Hinkle SN, Mendola P, Laughon SK. Customized large-for-gestational-age birthweight at term and the association with adverse perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2014 Jan;210 :63.e1-11

55. Constantine MM, Mele L, Landon MB, Spong CY, Ramin SM, Casey B et al. Customized versus population approach for evaluation of fetal overgrowth. *Am J Perinatol.* 2013 Aug;30(7):565-572.

56. Barnes RA, Edghill N, Mackenzie J, Holster G, Ross GP, Jalaludin BB et al. Predictors of large and small for gestational age birthweight in offspring of women with gestational diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2013 Sep;30(9):1040-1046.

57. Olmos PR, Borzone GR, Olmos RI, Valencia CN, Bravo FA et al. Gestational diabetes and pre-pregnancy overweight : possible factors involved in newborn macrosomia. J Obstet Gynaecol Res. 2012 Jan;38(1) :208-14

Annexe 2 : Suivi d'apprentissage des patientes ayant un diabète gestationnel :

Suivi d'apprentissage :

N°
M.
Ep.
Né(e) le
Chambre n° :

N° DE Téléphone :

Présence Noté si Non	Ateliers Journée Diabète gestationnel	Intervenants	Commentaire si besoin :	HDJ ou consultation
	Comprendre les mécanismes du diabète gestationnel Quel enjeu pour la maman et le futur bébé	Infirmière : Médecin : Diététiciennes :		
	Recommandation alimentaire	1 Infirmière, et 1 diététicienne		
	Les objectifs glycémiques, les traitements, la surveillance, les lecteurs glycémiques	1 Infirmière	Lecteur glycémique : Prescrit à l'occasion de : Glycémie de H :	
	Atelier activité physique	1 sage femme ou Infirmière		
	Répartition alimentaire	1 Diététicienne	Voir Feuille spécifique	
	Entretien médical	1 Médecin	Voir Feuille spécifique	
	Atelier Injection	1 Infirmière	Date de mise en route : Taille de l'aiguille Nom de l'insuline :	

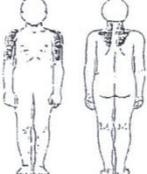
Annexe 3 : Répartition alimentaire

COMMENT REPARTIR VOS ALIMENTS

REPAS	ALIMENTS
PETIT DEJEUNER	<ul style="list-style-type: none"> - tranches de pain aux céréales ou pain complet ou pain de campagne - 1 café ou thé ou tisane - 1 bol de lait - 1 laitage nature ou édulcoré. - beurre ou margarine
COLLATION	
MIDI	<ul style="list-style-type: none"> - crudités et/ou légumes verts cuits à volonté - viande 100 a 120 g ou poisson ou 2 œufs - pommes de terre de la taille d'un œuf ou cuillères à soupe de pâtes, riz, semoule, légumes secs après cuisson - fromage 30 g par jour - 1 laitage nature + 1 fruit <u>ou</u> 1 laitage sucré - Tranche de pain aux céréales. - 1 cuillère à soupe d'huile pour assaisonner et cuisiner.
COLLATION	
SOIR	<ul style="list-style-type: none"> - Crudités et/ou légumes verts cuits à volonté - Viande 100 à 120 g ou poisson ou 2 œufs. - Pommes de terre de la taille d'un œuf ou cuillères à soupe de pâtes, riz, semoule, légumes secs après cuisson. - Fromage 30g par jour - 1 laitage nature + 1 fruit <u>ou</u> 1 laitage sucré - tranche de pain aux céréales. - 1 cuillère à soupe d'huile pour assaisonner et cuisiner.

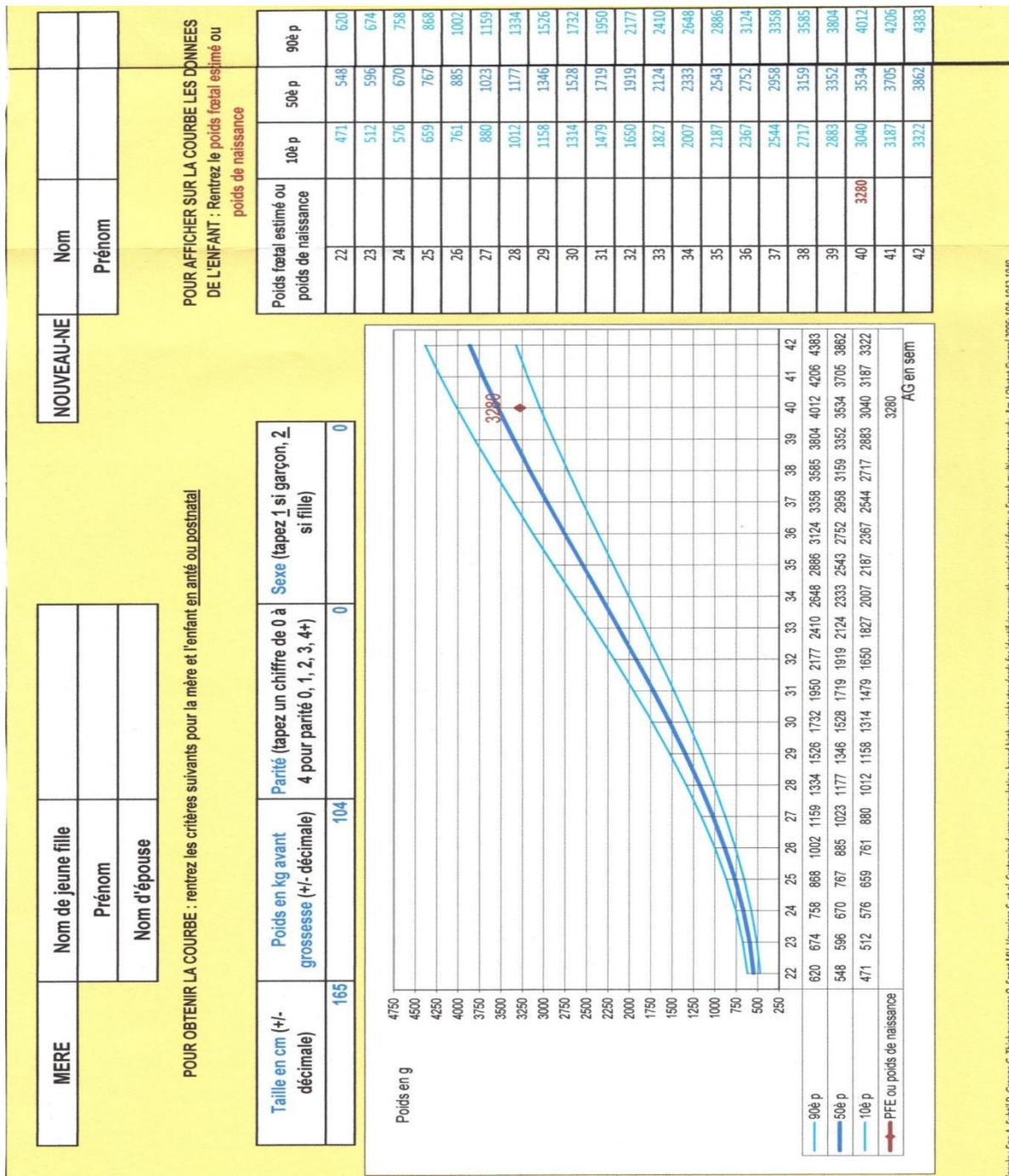
Annexe 4 : Activité physique compatible avec la grossesse :

sur chaque exercice, utiliser la respiration abdominale qui consiste à inspirer en gonflant le ventre et expirer en rentrant le ventre et en cherchant à ramener le nombril le plus proche possible de la colonne vertébrale, l'expiration doit être 2 fois plus longue que l'inspiration. Le mouvement se fera toujours sur l'expiration.

	<u>Position de départ</u>	<u>Consignes</u>	<u>Matériel</u>
<p>Mollets</p> 	Assise sur le bord d'une chaise	<p>Inspirez; puis expirez en montant sur pointes de pied (maintenir la position pendant l'expire), puis reposer les pieds à plat sur l'inspire.</p> <p>- Inspirez, puis expirez en fléchissant les chevilles (pointes de pied vers le haut), inspirez en reposant les pieds à plat.</p> <p>2 séries de 10</p>	
<p>Cuisses</p> 	Allongée sur le côté, genoux légèrement fléchis, la position doit être confortable (utiliser un coussin, ...)	<p>Inspirez, puis sur l'expire, soulevez légèrement la jambe du dessus, puis reposez la sur l'inspire en freinant la descente.</p> <p>1 série de 10 de chaque côté</p>	
<p>Muscles de la posture</p> 	Assise sur le bord d'une chaise ou sur un swiss-ball, mains sur le ventre	<p>Monter le dos et chercher à se grandir le plus possible.</p> <p>Maintenir la position 20 sec.</p> <p>3 fois 30 secondes</p>	 ou 
<p>Muscles de la posture</p> 	Assise sur le bord d'une chaise ou sur un swiss-ball, dos bien droit	<p>Tendre les bras sur le côté, paumes de main vers l'extérieur (comme pour repousser un mur), Chercher à se grandir le plus possible vers le haut. Maintenir cette position pendant 10 sec.</p> <p>5 fois 20 secondes</p>	 ou 
<p>Bras</p> 	Assise sur le bord d'une chaise ou sur un swiss-ball, dos bien droit, bras tendus sur le côté.	<p>- Effectuer des petits cercles en gardant les bras tendus.</p> <p>5 séries de 10</p> <p>- Rassembler les bras devant soi en les gardant bien tendus, venir se toucher les mains paumes contre paume puis revenir à la position de départ</p> <p>2 séries de 10</p>	 ou 
<p>Renforcement des bras</p> 	Assise sur le bord d'une chaise ou sur un swiss-ball, dos bien droit, bras tendus devant, un haltère ou bouteille d'eau dans chaque main, paumes de main vers le sol	<p>Plier les coudes pour ramener, les haltères ou bouteilles sur la poitrine, puis tendre les bras pour revenir à la position de départ.</p> <p>2 séries de 10</p>	 ou  (500 g maximum)

Annexe 5 : Exemple de courbe individualisée de poids fœtal selon la modélisation de Gardosi adaptée à la population française :

Garçon né à 40 SA, pesant 3280g, d'une mère primipare mesurant 1.62m et dont le poids avant grossesse était de 104kg.



Le Serment d'Hippocrate

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont 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.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

AUTEUR : RIVENQ

SOPHIE

Date de Soutenance : Lundi 13 octobre 2014

Titre de la Thèse : Caractéristiques maternelles et morbidité materno-fœtale associées au diabète gestationnel diagnostiqué précocement.

Thèse - Médecine - Lille 2014

Cadre de classement : DES Médecine Générale

Mots-clés : diabète gestationnel, dépistage précoce, recommandations IADPSG, facteurs de risque, macrosomie

Résumé :

Contexte : Suite à l'étude HAPO qui montre un lien direct entre hyperglycémie et morbidité périnatale, l'IADPSG a proposé sur consensus de nouveaux critères diagnostiques. Reprenant ces critères, les recommandations françaises de 2010 préconisent un dépistage ciblé par une glycémie à jeun (GAJ) précoce et suivie, si normale, par une HGPO à 75g de glucose à 24-28 semaines d'aménorrhée (SA). L'objectif de cette étude est de déterminer les caractéristiques maternelles et les issues de grossesse associées à un diagnostic précoce du diabète gestationnel.

Méthode : Etude menée chez des patientes dépistées sur facteurs de risque dont le suivi diabétologique et obstétrical est réalisé au CHRU de Lille de février 2011 à juillet 2013. Le diagnostic de diabète gestationnel est posé si la GAJ précoce est $\geq 0.92\text{g/l}$ ou si au moins une valeur est de l'HGPO est anormale ($\geq 0.92\text{g/l}$, $\geq 1.80\text{g/l}$ à 1 h et $\geq 1.53\text{g/l}$ à 2 h). Quatre groupes sont déterminés en fonction du terme du diagnostic pour l'analyse comparative (<15 SA, 15-23 SA, 24-28 SA et > 28 SA).

Résultats : 1077 patientes sont incluses. 28.3% sont diagnostiquées avant 15 SA, 10.7% entre 15-23 SA, 45.4% entre 24-28 SA et 15.5% après 28 SA. Les patientes diagnostiquées précocement ont un indice de masse corporelle plus élevé ($p < 0.0001$) et ont plus souvent recours à l'insuline ($p < 0.0001$). Les taux de macrosomie sont de 14.8% (> 4000g) et de 18.1% (selon Gardosi). Entre 2011 et 2013, le taux de macrosomie se réduit à 10.4% pour le groupe 24-28 SA, significativement pour la macrosomie selon Gardosi ($p = 0.0336$). Une baisse significative du taux de macrosomie > 4000g apparaît lorsque la prise en charge est jugée optimale ($p < 0.0001$).

Conclusion : Les patientes diagnostiquées précocement apparaissent comme plus à risque. Leurs taux de macrosomie pourraient être réduits par un délai de prise en charge plus court ainsi que par une réduction de la surcharge pondérale avant la grossesse. Une prise en charge adaptée permet de réduire la macrosomie quand le diagnostic est posé entre 24 et 28 SA.

Composition du Jury :

Président : Pr A.VAMBERGUE

Assesseurs : Pr P.DERUELLE

Dr N.MESSAADI

Dr T.RAKZA

Directeur de Thèse : Pr A.VAMBERGUE