



UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2018

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Diabète gestationnel précoce versus diabète gestationnel tardif :
analyse des issues de grossesse de 2915 patientes.**

Présentée et soutenue publiquement le 19/10/2018 à 18h
au Pôle Formation
Par Antoine Raynaud

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Subtil

Assesseurs :

Monsieur le Docteur Verlet

Monsieur le Docteur Hannequart

Directeur de Thèse :

Madame le Professeur Vambergue

AVERTISSEMENT

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

SOMMAIRE

Résumé.....	1
I. Introduction.....	3
A. Définition.....	3
B. Epidémiologie.....	3
C. Facteurs de risque.....	4
D. Physiopathologie.....	4
E. Conséquences du diabète gestationnel.....	6
1 Maternelles	
2 Fœtales	
F. Bénéfice de la prise en charge.....	9
G. Dépistage.....	10
H. Définition d'une nouvelle entité : le DG précoce.....	12
I. Objectifs de l'étude.....	14
II. Matériels et méthodes.....	15
A. Type d'étude.....	15
B. Critères d'inclusion.....	15
C. Critères d'exclusion.....	15
D. Critères de jugement.....	16
E. Données recueillies.....	16
1 Caractéristiques des patientes	
2 Suivi de la grossesse	
3 Données obstétricales	
4 Données sur le nouveau-né	

F. Prise en charge et suivi.....	18
G. Analyse statistique.....	19
III. Résultats.....	20
A. Population étudiée.....	20
B. Répartition des groupes.....	21
C. Caractéristiques des patientes.....	21
D. Données métaboliques.....	23
E. Données obstétricales.....	24
IV. Discussion.....	28
A. Résultats principaux et leur implication majeure.....	28
1. Caractéristiques des patientes.....	28
2. Données métaboliques.....	29
a. Délai de prise en charge	
b. Insulinothérapie	
c. Hémoglobine glyquée	
3. Complications obstétricales.....	32
B. Forces et faiblesses de l'étude.....	37
C. Perspectives.....	38
V. Conclusion.....	39
VI. Bibliographie.....	40

Abréviations

ANSP	Agence Nationale de Santé Publique
ATCD	Antécédent
AUDIPOG	Association des Utilisateurs de Dossiers Informatisés en Pédiatrie, Obstétrique et Gynécologie
CHRU	Centre Hospitalier Régional Universitaire
CNGOF	Collège National des Gynécologues et Obstétriciens de France
CNAMTS	Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
DG	Diabète Gestationnel
DT2	Diabète de type 2
HbA1c	Hémoglobine glyquée
HGPO	Hyperglycémie Provoquée par voie Orale
IADPSG	International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups
IC	Intervalle de Confiance
IMC	Indice de Masse Corporelle
INSERM	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
LGA	Large for Gestational Age
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OR	Odds Ratio
SA	Semaine d'Aménorrhée
SFD	Société Française de Diabétologie
SNIIRAM	Système National d'Information Inter-régimes de l'Assurance Maladie
SOPK	Syndrome des Ovaires Polykystiques

Diabète gestationnel précoce versus diabète gestationnel tardif : analyse des issues de grossesse de 2915 patientes.

Résumé

Introduction : Les nouvelles recommandations du diabète gestationnel (DG) permettent d'identifier 2 types de populations, soit des patientes dépistées précocement « DG précoce », soit des patientes dépistées après 24 SA identifiées comme « DG tardif ». Il semble qu'il y ait un consensus pour définir le « DG précoce » lorsque le diagnostic est posé avant 20 SA. Nous avons à ce jour peu de données sur les caractéristiques maternelles et issues de grossesses des « DG précoces ». L'objectif principal est de comparer, dans une large cohorte, les issues de grossesses parmi les 2 types de population de DG.

Patients et Méthodes : Etude rétrospective de patientes DG avec facteurs de risques selon les critères de l'IADPSG venues au CHU de Lille entre le 1 février 2011 et le 31 décembre 2016. Nous avons inclus les patientes « DG précoces » (diagnostic avant 20 SA) et « DG tardif » (diagnostic après 24 SA). La prise en charge diabétologique et obstétricale a été faite selon les recommandations de la SFD et du CNGOF. L'association entre le moment du diagnostic (précoce vs tardif) et la macrosomie (poids de naissance $\geq 90^{\text{ème}}$ percentile selon AUDIPOG) a été étudiée avec une régression logistique permettant l'ajustement sur les facteurs confondants potentiels (âge maternel, parité et IMC pré-gestationnel).

Résultats : Parmi les 2915 DG, les « DG précoces » représentaient 49,4% des patientes (n=1441), 1474 patientes avaient un « DG tardif ». Aucune différence significative n'était retrouvée entre les 2 groupes pour l'âge et la parité. Par contre, les

« DG précoces » avaient un IMC pré-gestationnel plus élevé que les « DG tardif » ($p < 0,001$). La moyenne d'HbA1c était plus basse dans le groupe « DG précoce » que dans le groupe « DG tardif » ($p < 0,001$). Le délai de prise en charge était plus long dans le groupe DG précoce ($p < 0,001$). Par ailleurs 41.1% des DG précoces ont eu une insulinothérapie versus 21,6% dans le groupe DG tardif ($p < 0,001$). Les taux de macrosomie étaient de 17,8% versus 17,2% respectivement dans les 2 groupes. Après ajustement sur les facteurs confondants, aucune association statistiquement significative n'a été retrouvée entre le moment du diagnostic et la macrosomie (OR= 1,03 IC 95% 0,86-1,23 avec catégorie de référence « DG précoce »).

Conclusion

Cette étude réalisée dans une large cohorte montre que le moment du diagnostic de DG précoce versus tardif ne semble pas modifier le risque de macrosomie.

I. INTRODUCTION

A. Définition

Le diabète gestationnel est une complication fréquente de la grossesse.

D'après la définition de l'OMS en 2013 (1), le diabète gestationnel est un trouble de la tolérance glucidique, conduisant à une hyperglycémie de sévérité variable, débutant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse, quel que soit le traitement nécessaire ou son évolution dans le post-partum.

Cette définition comprend deux situations différentes :

- Un diabète méconnu (de type 2 le plus souvent), préexistant à la grossesse et découvert lors de celle-ci, qui persistera après l'accouchement.
- Une anomalie de la tolérance glucidique réellement apparue en cours de grossesse, souvent transitoire et disparaissant au moins temporairement en post partum (2).

B. Epidémiologie

En France, avec les anciennes recommandations de Carpenter et Coustan en vigueur, la prévalence était de 4,5% d'après le registre AUDIPOG (renseigné par des maternités publiques et privées volontaires) en 2005, 6,4% en 2010 d'après les données de la CNAMTS. Celle-ci a augmenté depuis les nouvelles recommandations de l'IADPSG. La prévalence selon les données de la CNAMTS était de 7,2% en 2012, 8,6% en 2013 (3), 10,8% en 2016 d'après l'enquête nationale de périnatalité réalisée par l'INSERM.

Depuis une vingtaine d'années, on assiste à une tendance à l'augmentation de la prévalence du DG (4). Ceci peut s'expliquer d'une part par l'augmentation du taux d'obésité et de diabète dans des populations de plus en plus jeunes (5) mais également par l'âge maternel plus avancé, une diminution de l'activité physique et les

modifications du mode de vie (6). L'utilisation des nouvelles recommandations de 2010 participe également à l'augmentation de prévalence dans la mesure où les seuils choisis sont plus bas que les seuils antérieurs.

C. Facteurs de risque

Les facteurs de risques principaux sont : surcharge pondérale, âge, antécédents familiaux au premier degré de DT2, antécédents obstétricaux de DG ou de macrosomie. Le SOPK et l'origine ethnique sont des facteurs de risque discutés.

Par contre, les caractéristiques suivantes ne semblent pas être des facteurs de risque indépendants de DG : niveau socio-économique, multiparité, grossesse multiple, prise de poids gestationnelle (7).

D. Physiopathologie

La grossesse entraîne de multiples modifications physiologiques.

Lors de la première moitié de la grossesse il existe une phase d'anabolisme liée à la croissance fœtale. L'insulinosensibilité et la sécrétion d'insuline augmentent. On retrouve alors plutôt une tendance à l'hypoglycémie la nuit et au réveil.

Après la 20^{ème} semaine d'aménorrhée on note une légère insulino-résistance. Celle-ci est liée d'une part aux hormones placentaires (progestérone, hormone lactogène placentaire HLP) et d'autre part à une sécrétion majorée des hormones de contre-régulation glycémique (leptine, cortisol, hormone de croissance). De plus on peut observer un dysfonctionnement des cellules bêta des îlots de Langerhans, qui sont moins sensibles à l'élévation de la glycémie, notamment pour permettre le pic d'insuline (8).

Lorsque le fonctionnement pancréatique est normal, ces phénomènes sont compensés par une insulinosécrétion majorée qui permet de maintenir une euglycémie.

La physiopathologie du diabète gestationnel est mal connue mais deux phénomènes concomitants semblent être en cause : une diminution de l'insulinosécrétion et une exagération de l'insulinorésistance. Le DG et le DT2 seraient deux aspects de la même entité, l'une vue à un stade précoce et l'autre vue plus tardivement (8).

En effet, chez certaines femmes, le fonctionnement des cellules bêta des îlots de Langerhans est altéré. Or, au fur et à mesure que l'insulinorésistance s'installe, le pancréas est de plus en plus sollicité. Ainsi, en fin de grossesse, lorsque l'insulinorésistance est majeure, l'insulinosécrétion devient insuffisante pour répondre aux besoins de l'organisme, notamment en post prandial. Par conséquent, la captation tissulaire du glucose diminue et la glycogénolyse par le foie augmente : la glycémie s'élève, on parle de diabète gestationnel.

Chez les femmes présentant un DG, après HGPO la réponse insulinique est beaucoup plus faible et le pic d'insuline plasmatique apparaît plus tardivement.

Du côté du fœtus la production d'insuline fœtale débute vers 14SA. L'hyperinsulinisme fœtal réactionnel à l'hyperglycémie maternelle serait responsable de la macrosomie (9).

E. Conséquences du diabète gestationnel

1. Complications maternelles :

D'après l'étude HAPO le lien est continu entre l'élévation de la glycémie et la survenue de complications.

- A court terme, le DG augmente les risques de césarienne et de prééclampsie

Le surpoids et l'obésité sont des facteurs de risque indépendants de césarienne et prééclampsie, leur association au DG est fréquente et majore ces risques (10).

Les taux de complications périnéales, d'extractions instrumentales et d'hémorragie du post partum ne sont pas augmentés en cas de DG.

- A long terme : bien que la tolérance glucidique se normalise rapidement après l'accouchement chez la majorité des femmes présentant un diabète gestationnel, elles sont exposées à la survenue de complications métaboliques. En effet le risque de survenue d'un trouble de la tolérance glucidique (diabète de type 2 ou intolérance au glucose) est 7 fois plus important et on note que 50 % des femmes ayant eu un diabète gestationnel ont un risque de développer un diabète de type 2 dans les 10 ans (11).

L'étude DIAGEST 2 est une étude prospective réalisée dans le Nord Pas de Calais, qui a étudié le devenir métabolique à 6 ans et 11 ans des femmes ayant eu un diabète gestationnel. Cette étude met en évidence une prévalence de diabète type 2 de 30,3% à 6 ans et 42,7% à 11 ans (12).

Le suivi à long terme de la cohorte HAPO (13) a montré la fréquence de troubles du métabolisme du glucose (prédiabète ou diabète type 2) chez les mères ayant eu un DG pendant la grossesse par rapport aux patientes n'ayant pas eu de DG (52% vs 20% ; OR 3,44 avec IC 95% 2,84 à 4,14).

On note également que lorsqu'une patiente a déjà eu un diabète gestationnel, le taux de récurrence est élevé, entre 30% et 84% selon les données de la littérature (14).

2. Complications fœtales :

○ A court terme :

La macrosomie liée au DG est dysharmonieuse car la répartition des graisses se fait plutôt sur le haut du corps (la macrosomie d'origine constitutionnelle est harmonieuse). Cela induit un risque majoré de dystocie des épaules.

L'insuline maternelle ne traverse pas la barrière placentaire, contrairement au glucose qui déclenche une sécrétion d'insuline chez le fœtus. L'hyperinsulinisme fœtal réactionnel à l'hyperglycémie maternelle du DG serait responsable de l'excès de graisse et de la macrosomie.

La dystocie des épaules peut engendrer elle-même des traumatismes obstétricaux et une atteinte du plexus brachial.

La macrosomie a plusieurs définitions :

- Poids de naissance à terme supérieur ou égal à 4000 grammes.
- Poids de naissance à terme supérieur ou égal au 90^{ème} percentile selon les courbes de référence établies pour l'âge gestationnel et le sexe dans une population définie (AUDIPOG, GARDOSI). Cette définition correspond dans les études à la notion de LGA (Large for Gestational Age)

Dans l'étude ELFE menée en France en 2011 sur plus de 17 348 couples mère-enfant, la proportion de LGA était de 11,4 % chez les patientes ayant eu un dépistage du DG négatif, et 18,8 % chez les femmes avec DG (15). Le risque de LGA était majoré par la présence d'un diabète gestationnel avec un OR = 1,74 ; (IC 95% 1,37-2,21).

Le risque d'asphyxie néonatale et de décès périnatal n'est pas augmenté en cas de DG.

Les atteintes du plexus brachial et les traumatismes obstétricaux sont des événements rares et l'augmentation de leur risque de survenue en cas de DG n'est pas démontrée.

Le risque de détresse respiratoire toutes causes confondues est difficile à apprécier. Il n'existe pas assez de données pour établir un lien entre le DG et les troubles respiratoires néonataux.

La fréquence de l'hypoglycémie néonatale sévère en cas de DG est faible mais difficile à apprécier du fait de l'hétérogénéité de la définition de l'hypoglycémie.

Le risque d'hypocalcémie quant à lui, est comparable à celui de la population générale (16).

- A long terme :

Un lien apparaît entre diabète gestationnel chez la mère et risque d'obésité et d'insulinorésistance chez le futur enfant (8).

Dans le suivi au long cours de l'étude HAPO (13), après 11 ans de suivi des enfants, l'augmentation du risque d'obésité, définie par l'IMC, par rapport aux enfants de femmes n'ayant pas eu de DG n'était pas significative après ajustement sur l'IMC maternel pendant la grossesse. Néanmoins cela n'excluait pas une modification de la répartition de l'adiposité chez ces enfants. Les données concernant le lien entre diabète maternel et risque d'adiposité néonatale chez l'enfant ne sont pas encore à ce jour publiées. Le lien avec le DG est en effet difficile à démontrer du fait des multiples facteurs de confusion (âge, obésités maternelle et paternelle, ATCD familiaux de diabète, prise de poids durant la grossesse, sédentarité, environnement socio-économique).

F. Bénéfice de la prise en charge

L'étude rétrospective de Horvath et al. (17), une méta analyse sur cinq essais randomisés dont l'étude ACHOIS (18) montre qu'une prise en charge adaptée permet de diminuer ces comorbidités. En effet, il a été démontré une diminution du critère

composite évaluant la survenue de complications sévères (décès néonataux, dystocie des épaules, fractures osseuses et paralysies nerveuses) dans le groupe ayant eu une prise en charge spécifique (18).

La prise en charge comprenant des règles hygiéno-diététiques (activité physique, modifications des habitudes alimentaires), auto-surveillance glycémique et une insulinothérapie si besoin, a permis de réduire significativement la macrosomie, OR 0,48 (IC 95% 0,38 – 0,62).

Le risque de dystocie des épaules était diminué par un traitement spécifique du DG, OR 0,40 (IC95% 0,20 - 0,75).

La diminution du risque de prééclampsie était également démontrée par un essai randomisé, 2,5 vs 5,5% ($p = 0,02$).

Une évaluation des coûts et bénéfices du traitement du DG a été réalisée sur la cohorte ACHOIS en 2007. La conclusion des auteurs était que le bénéfice d'une prise en charge même si elle représentait des coûts non négligeables, était largement favorable du fait qu'elle permet de diminuer la mortalité périnatale et certaines complications sévères (19).

L'étude européenne sur la cohorte DALI réalisée sur une population de femmes obèses montre le bénéfice de l'association de l'activité physique et de la diététique sur la prise de poids pendant la grossesse(20). Chez des patientes à risque (IMC > 30, ATCD de DG), une étude finlandaise a montré qu'une intervention précoce sur le mode de vie permet de réduire le nombre de diagnostics de DG (21).

G. Le dépistage

Le dépistage était systématique jusqu'en 2010 par le test de O'Sullivan (22).

Ce test était réalisé entre 24 et 28 SA :

- Glycémie 1 heure après ingestion de 50 g de glucose.
 - ⇒ Si glycémie < 1,30 g/l pas d'explorations supplémentaires
 - ⇒ Si glycémie \geq 1,30 g/l une hyperglycémie provoquée par voie orale avec 100g de glucose était réalisée dans un deuxième temps, avec mesures des glycémies à H0, H1, H2 et H3. Les valeurs seuils anormales étaient les suivantes :
 - H0 : 0,95 g/l
 - H1 : 1,80 g/l
 - H2 : 1,55 g/l
 - H3 : 1,40 g/l
 - ⇒ Si au moins 2 valeurs étaient anormales le diagnostic de DG était posé.

Une autre méthode consistait en la réalisation d'un dépistage en un temps par une hyperglycémie provoquée orale avec 75 g de glucose et mesure de la glycémie à H0, H1 et H2.

L'IADPSG (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups), a émis des recommandations en 2010 afin d'uniformiser les pratiques. Elle a défini des critères qui ont été repris par l'OMS en 2013 (1). Ceux-ci ont été déterminés en 2010 suite à l'étude HAPO (10). Cette étude prospective multinationale incluant 25 000 femmes a permis de mettre en évidence une relation linéaire et continue entre glycémie et comorbidités néonatales. En effet l'élévation de la glycémie était corrélée à un poids de naissance supérieur ou égal au 90^{ème} percentile en fonction de l'âge

gestationnel plus élevé, ainsi qu'un taux de césarienne et d'hypoglycémie néonatale plus importants.

Ces modalités de dépistage ont été adaptées en France par le CNGOF (Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français) (2) et la Société Française de diabétologie (SFD) ainsi que par la Société Française de Périnatalité et sont appliquées depuis début 2011.

Dépistage en France depuis fin 2010

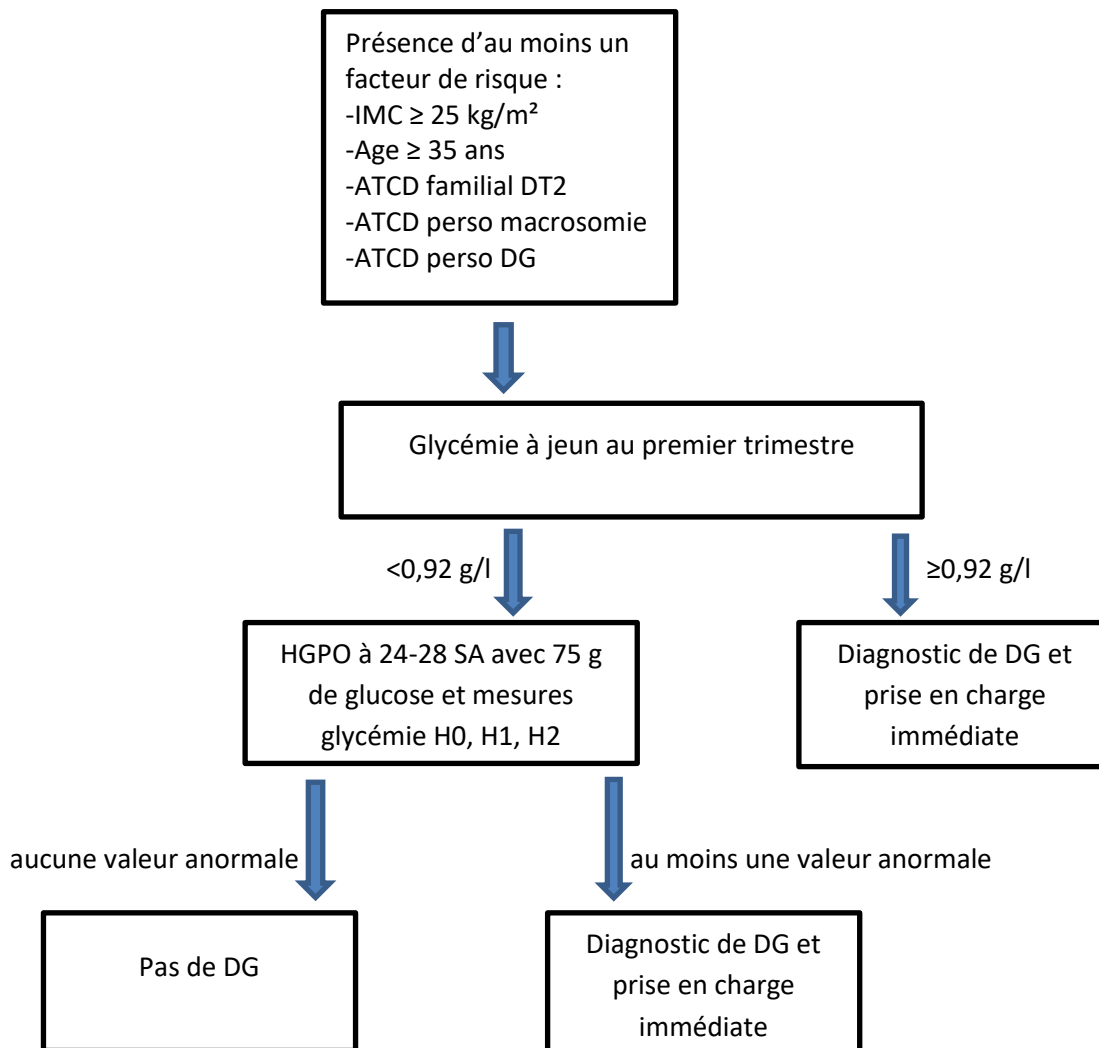
Le dépistage ciblé consiste en une glycémie à jeun au premier trimestre chez les patientes ayant un ou plusieurs facteurs de risque (ATCD familial de diabète, ATCD personnel de macrosomie ou de diabète gestationnel, âge ≥ 35 ans, IMC ≥ 25 kg/m²), puis une HGPO entre 24 et 28 SA chez les patientes chez qui la glycémie du premier trimestre était normale ou n'avait pas été faite. Les valeurs seuil de glycémie au cours de l'HGPO entre 24 et 28 SA ont été déterminées suite à l'étude HAPO (10).

La valeur seuil de glycémie à jeun au premier trimestre est extrapolée à partir de valeurs déterminées entre 24 et 28 SA par l'étude HAPO. Il n'y a pas d'étude sur la glycémie à jeun au premier trimestre ayant permis de déterminer une valeur seuil de glycémie.

Les valeurs seuil sont :

- Glycémie à jeun $\geq 0,92$ g/l
- H1 : G $\geq 1,80$ g/l
- H2 : G $\geq 1,53$ g/l

Le schéma suivant récapitule les modalités du dépistage actuel.



H. Définition d'une nouvelle entité : le diabète gestationnel précoce

De ce fait en raison des nouvelles recommandations, une nouvelle entité a été mise en évidence, à savoir le diabète gestationnel précoce. Un lien a été démontré entre l'élévation de la glycémie dès le premier trimestre et les complications périnatales.

Une étude israélienne de Riskin-Mashiah et al. sur 6129 patientes a montré que l'élévation de la glycémie à jeun au premier trimestre est associée à des risques périnataux (23)

Une étude de Sweeting et al. a montré que des femmes avec DG précoce < 12 SA avaient un pronostic materno-foetal comparable aux patientes ayant un diabète antérieur à la grossesse.

Plus récemment, une méta-analyse de Immanuel et Simmons a montré que par rapport au DG tardif (défini par un diagnostic de DG entre 24 et 28 SA) il existait un surrisque de mortalité périnatale, d'hypoglycémie néonatale et une utilisation d'insulinothérapie plus fréquente en cas de DG précoce (24).

En France, une étude de l'ANSP (Agence Nationale de Santé Publique), par N. Regnault (25) portant sur plus de 68 000 cas de DG à partir des données de la SNIIRAM (Système National d'Information Inter-régimes de l'Assurance Maladie) a montré la survenue plus fréquente de césarienne et de LGA (Large for Gestational Age) pour les patientes dépistées dans le premier trimestre par rapport à celles dépistées entre 24 et 28 SA (25).

Ces résultats suggèrent qu'une prise en charge précoce adaptée pourrait avoir un bénéfice sur les comorbidités périnatales chez ces patientes.

Il semble que les patientes dépistées précocement présentent plus de facteurs de risque de DG. D'après une étude américaine en 2008 les patientes ayant un DG précoce apparaissent plus âgées, plus souvent multipares, en surpoids ou obèses et ont plus d'antécédents familiaux de diabète par rapport aux femmes ayant un DG tardif (26).

Il n'existe actuellement pas de preuve de l'amélioration du pronostic materno-foetal par une prise en charge précoce de ces patientes avec DG précoce comparativement au DG tardif.

i. **Objectif de l'étude**

L'objectif de notre étude était :

- D'étudier les caractéristiques et les comorbidités materno-foetales des patientes ayant un DG précoce par rapport aux patientes dépistées plus tardivement entre 24 et 28 SA (DG tardif).
- Déterminer si le moment du diagnostic du DG est un facteur indépendant de macrosomie foetale.

II. MATERIELS ET METHODES

A. Type d'étude :

Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective, monocentrique réalisée au CHRU de Lille qui comprend une maternité de niveau III.

B. Critères d'inclusion :

Nous avons inclus toutes les femmes suivies au CHRU de Lille pour diabète gestationnel entre février 2011 et décembre 2016, ayant bénéficié d'une prise en charge dans le service de diabétologie et ayant accouché à la maternité Jeanne de Flandre.

Le diabète gestationnel est défini selon les critères de l'IADPSG et les recommandations françaises du CNGOF.

Les valeurs seuil de dépistage sont :

- Avant 20 SA glycémie à jeun $\geq 0,92$ g/l
- Après 24 SA lors d'une HGPO avec 75 g de glucose et mesure de glycémie à H0, H1 et H2 : 0,92 g/l à H0, 1,80 g/l à H1 et 1,53 g/l à H2. Une seule valeur supérieure ou égale au seuil suffit au diagnostic.

C. Critères d'exclusion :

Nous avons exclu les patientes suivantes :

- Les patientes avec glycémie à jeun $\geq 1,26$ g/l et/ou HbA1c $\geq 6,5\%$.
- Les patientes avec DG sans facteurs de risque.
- Les patientes avec DG dépistés entre 21 et 23 SA + 5j.
- Les grossesses multiples.

- Les patientes avec DG dont le diagnostic ne suivait pas les recommandations nationales.

D. Critères de jugement :

Le critère de jugement principal était le poids de naissance $\geq 90^{\text{ème}}$ percentile en fonction de l'âge gestationnel et du sexe de l'enfant.

Les critères secondaires étaient le pourcentage de césariennes, le mode de déclenchement, la dystocie des épaules, les extractions instrumentales, la prématurité (<37 SA), le score Apgar à 1 et 5 minutes, le transfert en réanimation.

E. Les données recueillies :

Nous avons récupéré les données de patientes :

- Sur le dossier médical papier rempli lors de la première consultation pour diabète gestationnel concernant les données sur le dépistage et le suivi au long de la grossesse,
- Sur le dossier obstétrical informatisé pour les informations concernant l'accouchement.

1. Caractéristiques des patientes

Pour chaque patiente nous avons recueilli :

-Données cliniques :

- Age
- Facteurs de risque (ATCD personnel de diabète gestationnel, ATCD familial au premier degré de diabète de type 2, ATCD de macrosomie $\geq 4000\text{g}$ lors des précédentes grossesses, IMC ≥ 25 , âge ≥ 35 ans)

- Moment du dépistage
- Parité (primipare ou multipare)
- Age gestationnel lors de la première consultation
- Données biologiques :
- Le test utilisé (glycémie à jeun ou HGPO avec 75g de glucose) et les valeurs de glycémie
- Hémoglobine glyquée lors de la première visite en diabétologie.

2. Suivi de la grossesse

Nous avons recueilli des données de suivi du diabète gestationnel :

- Délai de prise en charge entre le moment du diagnostic et la consultation de diabétologie.
- Prise en charge par diététique ou insulinothérapie.

3. Données obstétricales

Les données sur l'accouchement étaient :

- Date du terme et âge gestationnel
- Prématurité (étant définie par un accouchement avant 37 SA)
- Mode de déclenchement (spontané ou provoqué)
- Mode d'accouchement (voie basse ou césarienne)
- Dystocie des épaules
- Extraction instrumentale ou non
- Transfert en réanimation.

4. Données sur le nouveau-né

Le recueil de données sur le nouveau-né comprenait :

- Sexe
- Poids de naissance
- Score d'Apgar à 1' et 5'
- Macrosomie, définie selon deux méthodes.

La première désigne comme macrosome un poids de naissance ≥ 4000 g. La seconde définie selon AUDIPOG désigne la macrosomie pour un poids de naissance supérieur ou égal au 90^{ème} percentile en fonction de l'âge gestationnel et du sexe du nouveau-né. Cette définition correspond dans les études au critère LGA (Large for Gestational Age).

F. Prise en charge et suivi :

Les patientes dépistées étaient convoquées en hôpital de jour pour une consultation médicale, un atelier d'éducation sur le diabète gestationnel, un entretien personnalisé sur la prise en charge diététique et l'activité physique. Un carnet de surveillance et des consignes d'autosurveillance glycémique étaient remises aux patientes à leur sortie. L'autosurveillance consistait initialement à 6 glycémies par jour, puis si possible 4 par jour (une à jeun et 3 post prandiales).

Les objectifs glycémiques sont :

- A jeun : glycémie $\leq 0,92$ g/l.
- Post prandial à 2h : glycémie $\leq 1,20$ g/l.

Ensuite le suivi diabétologique se faisait par entretiens téléphoniques, plus ou moins rapprochés selon les besoins, voire une consultation si nécessaire, notamment pour l'introduction de l'insuline.

L'insulinothérapie était débutée après 7 à 10 jours de règles hygiéno-diététiques seules si les objectifs n'étaient pas atteints.

Le suivi obstétrical n'était pas différent de celui que recommande le CNGOF :

- En cas de DG équilibré le suivi n'est pas différent des autres grossesses.
- En cas de déséquilibre, d'HTA associée ou d'obésité un suivi plus rapproché pouvait être proposé, ainsi qu'une échographie supplémentaire en fin de grossesse.
- En cas de suspicion de macrosomie sur l'échographie du 2^{ème} trimestre, une réévaluation nutritionnelle et diabétologique était effectuée.

G. Analyse statistique :

Les analyses ont été réalisées avec le logiciel R version 3.5.0.

Les caractéristiques des patientes et des nouveaux-nés sont présentées sous forme de moyennes (écart-types) ou de médianes (intervalles interquartiles) pour les variables continues et en effectifs (proportions) pour les variables qualitatives.

La relation entre la survenue d'une macrosomie (critères Audipog) et le groupe a été étudiée à l'aide d'une régression logistique de Poisson ajustée sur plusieurs facteurs de confusion : âge maternel, IMC maternel, parité.

Dans un deuxième temps, la survenue d'autres complications obstétricales a été comparée entre les groupes à l'aide de tests du Chi-deux.

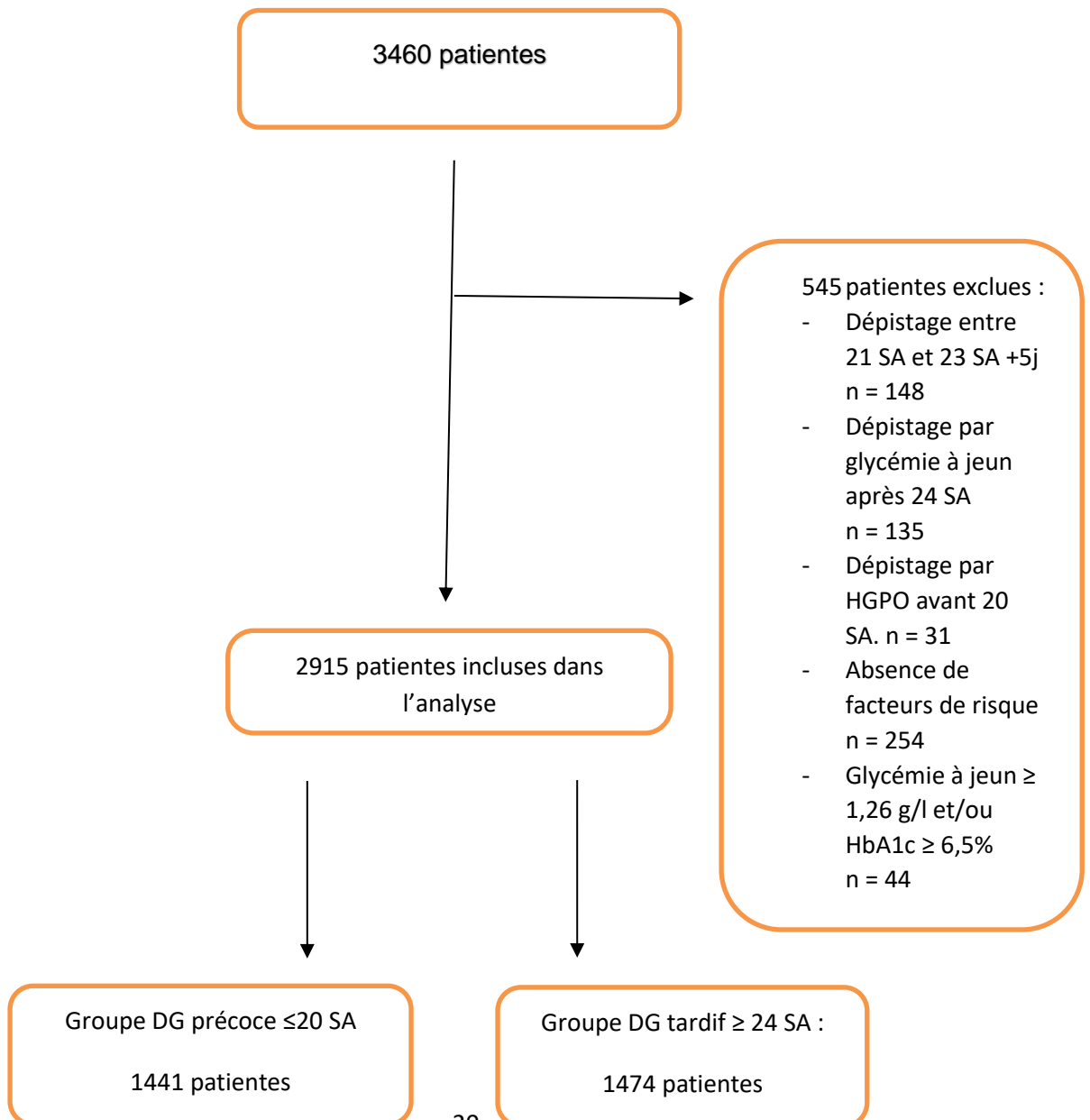
III. RESULTATS

A. Population étudiée

3460 patientes ont été adressées pour diabète gestationnel au CHRU de Lille entre février 2011 et décembre 2016. 2915 patientes ont été incluses dans l'étude.

545 patientes ont été exclues, pour absence de facteur de risque, dépistage entre 21 et 23 + 5j SA, dépistage par glycémie à jeun après 24 SA ou par HGPO avant 21 SA, glycémie à jeun $\geq 1,26$ g/l ou HbA1c $\geq 6,5\%$. La population est décrite dans le Flowchart ci-dessous.

FLOWCHART



B. Répartition des groupes

Les patientes ont été réparties en groupes en fonction du terme de dépistage :

- DG précoce : glycémie à jeun $\geq 0,92$ g/l avant 20 SA.
- DG tardif : après 24 SA par une HGPO (valeurs seuil 0,92 g/l à H0, 1,80 g/l à H1, 1,53 g/l à H2). Une seule valeur de glycémie égale ou supérieure au seuil suffit au diagnostic de diabète gestationnel.

1441 patientes ont été réparties dans le groupe DG précoce (diagnostic avant 20 SA) et 1474 dans le groupe DG tardif (diagnostic après 24 SA).

C. Caractéristiques des patientes

Caractéristiques maternelles

Les caractéristiques des patientes incluses dans l'étude sont décrites dans le tableau 1.

L'analyse de ces données montre que l'IMC moyen avant grossesse était significativement plus élevé ($p < 0,001$) dans le groupe dépistage précoce (IMC à 29,2 kg/m²), que dans le groupe DG tardif (27,7kg/m²).

Les deux groupes étaient comparables en termes d'âge maternel et de parité.

Tableau 1 : caractéristiques des patientes

	DG précoce N = 1441	DG tardif N = 1474	p test
Terme au diagnostic de DG (SA)	9,8 ± 4,4	27,4 ± 2,5	< 0,001
Age maternel (années)	32.3 ± 5,5	32,4 ± 5.4	ns
IMC (kg/m ²)	29.2 ± 6.7	27.7 ± 6.1	< 0.001
Multipare (%)	69,0	66,4	ns

Analyse des facteurs de risque

Nous nous sommes intéressés au type de facteur de risque retrouvé dans ces deux groupes. Les résultats sont présentés dans le tableau 2.

Tableau 2 : Facteurs de risque.

	DG précoce N = 1441	DG tardif N = 1474	p
Age ≥ 35 (%)	34.2	35.0	ns
IMC ≥ 25 (%)	71.8	64.2	< 0.001
ATCD familiaux DT2 (%)	53.5	57.4	0.041
ATCD perso DG (%)	24.9	17.1	< 0.001
ATCD macrosomie (%)	15.0	13.3	ns
Nombre de fact. de risque	2.00 ± 0,97	1.87 ± 0,91	< 0.001

On retrouve une prévalence plus importante ($p < 0,001$) de surpoids dans le groupe dépistage précoce (71,9%) par rapport au groupe DG tardif (64,1%). L'ATCD personnel de DG est également plus fréquent dans le groupe DG précoce, 24,9% versus 17,1% pour le groupe DG tardif ($p < 0,001$).

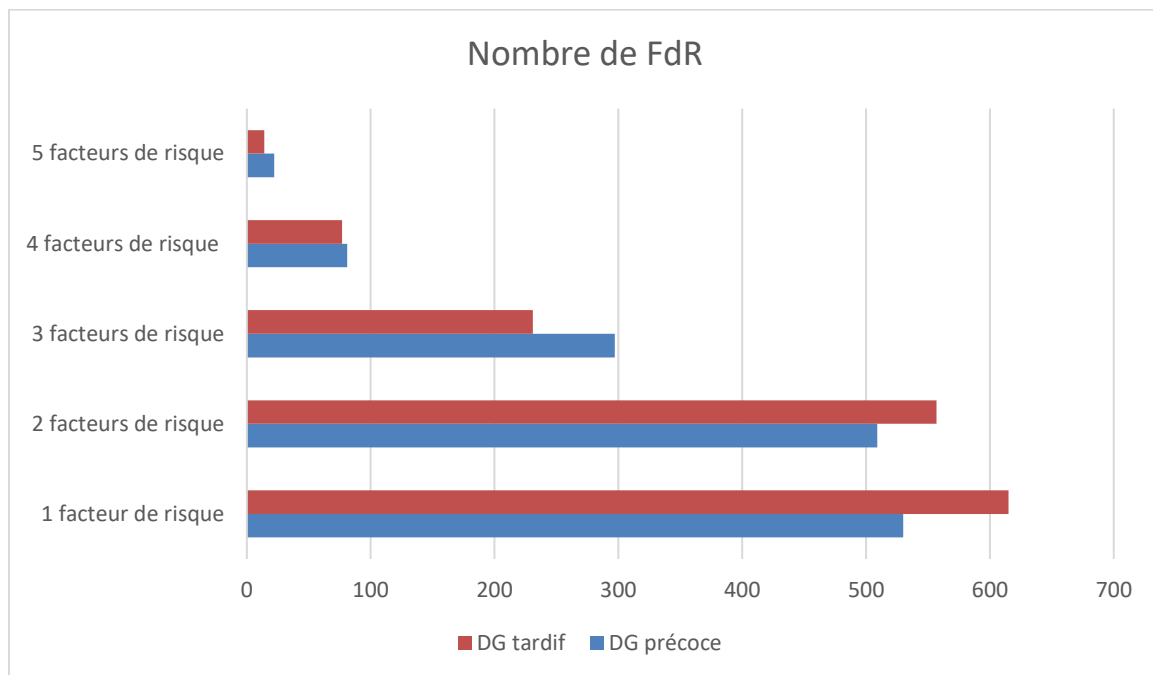
L'ATCD familial de diabète type 2 est moins fréquemment retrouvé dans le groupe DG précoce ($p < 0,05$).

Les autres facteurs de risque (âge ≥ 35 ans, ATCD personnel de macrosomie) sont retrouvés dans des proportions comparables entre les deux groupes.

Nous avons analysé le nombre de facteurs de risque pour les différents groupes.

En moyenne 2 facteurs de risque sont retrouvés dans le groupe DG précoce contre 1,87 dans le groupe DG tardif ($p < 0,001$). Le nombre de facteurs de risque dans chaque groupe est retranscrit dans la Figure 1.

Figure 1



D. Données métaboliques :

Nous avons analysé les données métaboliques de ces patientes. Celles-ci sont retranscrites dans le tableau 3.

-Nous avons analysé le nombre de patientes ayant une glycémie élevée dès le diagnostic, supérieure à 1,10 g/l (et <1,26 g/l). On retrouve une glycémie élevée chez 67 patientes soit 4,6% dans le groupe DG précoce, 53 patientes soit 3,6% dans le groupe DG tardif, sans différence significative. Ce niveau de glycémie $\geq 1,10$ g/l et <1,26g/l correspond à un état d'hyperglycémie modérée à jeun en dehors des repas et non défini clairement au cours de la grossesse.

-La moyenne d'hémoglobine glyquée au moment de la première visite en diabétologie était significativement plus basse dans le groupe DG précoce que dans le groupe DG tardif ($p < 0.001$), et les valeurs élevées supérieures à 6.0% étaient trois fois plus

nombreuses dans le groupe DG tardif (6,5%) que dans le groupe DG précoce (2.3%) (p < 0.05).

-Le délai de prise en charge était plus important pour les patientes dépistées précocement, 9,8 SA en moyenne comparé au groupe DG tardif avec 3,57 SA en moyenne entre la date de diagnostic et la date de première consultation en diabétologie (p < 0.001).

-L'utilisation d'insuline a été différente entre les deux groupes, avec la nécessité d'une insulinothérapie plus fréquente dans le groupe DG précoce. En effet 576 patientes soit 41,1% dans le groupe DG précoce ont dû bénéficier d'une insulinothérapie alors que seules 315 soit 21,6% des patientes du groupe DG tardif en ont eu besoin.

Tableau 3 : Données métaboliques.

	DG précoce N = 1441	DG tardif N = 1474	p
Glycémie à jeun $\geq 1,10$ g/l (%)	4.6	3.6	ns
HbA1c moyenne	5.1 \pm 0.4	5.3 \pm 0.4	< 0,001
HbA1c ≥ 6.0 (%)	2.3	6.5	< 0,001
Délai de prise en charge en SA	9.8	3.54	< 0,001
Insulinothérapie (%)	41.1	21.6	< 0,001

E. Données obstétricales

L'âge gestationnel d'accouchement était de 39,18 SA dans le groupe DG précoce contre 39,12 SA dans le groupe DG tardif, sans différence significative entre ces deux groupes.

- Issues de grossesse

-Nous avons comparé les deux groupes en termes de morbidité périnatale. Les données maternelles sont dans le tableau 4.

-Aucune différence significative n'a été retrouvée concernant les taux de césarienne, de déclenchement, de prématurité (avant 37SA).

Nous n'avons pas de différence significative sur les extractions instrumentales, celles-ci étaient comparables dans les deux groupes (p=0,079). Seule la dystocie des épaules est retrouvée de façon plus importante dans le groupe DG tardif que dans le groupe DG précoce (p=0,045).

Tableau 4 : Données obstétricales.

	DG précoce N = 1441	DG tardif N = 1474	P
Age gestationnel d'accouchement en SA	39.2 ± 1.7	39.1 ± 1.5	ns
Prématurité < 37 SA	6.0	4.8	ns
Césarienne	22.1	21.5	ns
Dystocie des épaules	2.0	3.2	0.045
Extraction instrumentale	15.6	18.2	ns
Mode de début du travail			ns
<i>Spontané</i>	64.8	67.6	
<i>Déclenchement</i>	24.8	22.4	

Valeurs en %

- Données néonatales

Les données néonatales sont retranscrites dans le tableau 5.

-Le poids moyen de naissance des enfants du groupe DG précoce était de 3414 g contre 3408 g dans le groupe DG tardif. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes.

-Nous n'avons pas non plus eu de différence significative sur le score Apgar à 1', le transfert en néonatalogie. En revanche, le score Apgar < 7 à 5 minutes était significativement plus important dans le groupe DG précoce (1,4% vs 0,5% ; p < 0,05)

-On met en évidence une absence de différence significative entre les deux groupes concernant la macrosomie selon AUDIPOG (courbes de poids en fonction du terme d'accouchement en semaines d'aménorrhée et du sexe) :

- En **analyse univariée** le taux de macrosomie est de 17,7% dans le groupe DG précoce et de 17,2% dans le groupe DG tardif.

Tableau 5 : données néonatales

	DG précoce N = 1441	DG tardif N = 1474	p
Poids en g	3414 ± 559	3409 ± 514	ns
Macrosomie (%)	17,7	17,2	ns
Apgar 1' < 7 (%)	3,5	3,9	ns
Apgar 5' < 7 (%)	1,4	0,5	0,017
Transfert en néonatalogie (%)	3,1	2,5	ns

- Une **analyse multivariée** sur la macrosomie a également été réalisée, avec ajustement sur l'âge, l'IMC maternel, la parité. Aucune différence n'est mise en évidence sur ce critère avec un odds ratio (OR) = 1,03 ; IC 95% (0,86-1,23), ces données sont retranscrites dans le Tableau 6 ci-dessous.

Tableau 6 : Régression logistique sur la macrosomie

	Odd Ratio	IC 95%	p
Age maternel (25 - 30)	1.13	0.79 – 1.64	ns
Age maternel (31 - 35)	1.18	0.83 – 1.70	ns
Age maternel (36 - 40)	1.02	0.71 – 1.50	ns
Age maternel > 40	0.66	0.40 – 1.10	ns
IMC (25 - 29.9)	1.47	1.15 – 1.87	< 0.01
IMC (30 - 34.9)	1.66	1.28 – 2.17	< 0.001
IMC ≥ 35	1.75	1.31 – 2.33	< 0.001
Parité	1.82	1.46 – 2.28	< 0.001
Moment du diagnostic	1.03	0.86 – 1.23	ns

IV. DISCUSSION

A. Résultats principaux et leur implication majeure :

Dans notre étude, nous ne mettons pas en évidence de différence significative en ce qui concerne la macrosomie entre le groupe DG précoce et le groupe DG tardif. Les seules différences mises en évidence entre les deux groupes sont la diminution du taux de dystocie des épaules, moins fréquente dans le groupe DG précoce alors que le terme d'accouchement est identique entre les deux groupes, et la fréquence majorée d'un score Apgar < 7 dans le groupe DG précoce.

Les caractéristiques des patientes diffèrent entre les deux groupes, plus de facteurs de risque étant retrouvés chez les femmes dépistées précocement. L'insulinothérapie était également plus souvent mise en route dans le groupe DG précoce.

1. Caractéristiques des patientes :

Dans notre étude nous avons mis en évidence que les femmes dépistées de façon plus précoce avaient plus de facteurs de risque de DG.

En moyenne on retrouvait 2,0 facteurs de risque chez les patientes dépistées au premier trimestre contre 1,87 chez les femmes ayant eu une HGPO à 24-28 SA.

Les différences entre les deux groupes concernaient surtout la prévalence du surpoids (IMC > 25kg/m²) et l'ATCD personnel de DG.

Ces données correspondant à la description de notre population sont concordantes avec celles de la littérature :

En effet :

Une étude menée en 2014 par Bensen et al. (27), retrouvait un IMC plus élevé dans le groupe dépistage au premier trimestre (31,2 kg/m²) vs 29,2 kg/m² en cas de

dépistage tardif dans une cohorte de 205 patientes. Une autre étude au CHU de Dijon retrouvait un IMC moyen plus élevé chez les patientes dépistées au premier trimestre par rapport au deuxième trimestre, 31 kg/m² vs 26,2 kg/m², p<0,001 (28). Dans deux autres études étaient retrouvées également un IMC plus élevé (29,30) et un âge plus élevé (29) chez des patientes ayant été dépistées tôt. En ce qui concerne notre étude nous n'avons pas retrouvé de différence significative en termes d'âge maternel.

L'élévation de l'IMC est associée à une insulino-résistance qui peut exister avant le début de la grossesse, et donc participer au développement de diabète gestationnel.

- L'ATCD personnel de DG était plus fréquent chez les patientes dépistées de façon précoce que chez les patientes dépistées plus tardivement, 24,9% vs 17,1%, p<0,001. Dans une étude de Hong et al. comparant dépistages précoces (<20 SA) et tardifs (>24 SA), les patientes ayant été dépistées précocement avaient plus souvent un ATCD de DG et un BMI plus important en moyenne (31), comme dans notre étude.

Il est recommandé en cas d'antécédent de DG de rechercher idéalement un diabète en préconception et de faire le dépistage dès le début de la grossesse. Nous savons que le taux de récurrence du DG est très variable dans la littérature(32,33). Ce taux de de récurrence est d'autant plus important que l'IMC maternel est élevé.

2. Données métaboliques.

a. Délai de prise en charge

Le délai de prise en charge est significativement plus élevé dans le groupe DG précoce que dans le groupe DG tardif. En effet pour un DG diagnostiqué tardivement il faut agir vite et de façon intensive pour réduire les complications, ce qui peut expliquer le délai plus court pour la prise en charge, dans la mesure où nous sommes

déjà à un stade avancé dans la grossesse. Néanmoins ce point particulier est extrêmement important dans l'analyse de nos données, pouvant laisser penser que le dépistage étant parfois fait en ville il n'est pas toujours proposé une prise en charge immédiate. Il n'est pas exclu que cet élément ait pu intervenir dans l'absence de réduction de la macrosomie dans le groupe DG précoce. Ce point précis de délai de prise en charge n'est en général pas répertorié dans les études de la littérature.

b. Insulinothérapie

- L'utilisation d'insuline était plus importante chez les patientes ayant eu un diagnostic précoce, ce qui est concordant avec les données de la littérature (24,30,31,34). Ces patientes étant plus à risque et ayant un surpoids plus fréquent, elles devraient bénéficier d'une prise en charge diététique le plus tôt possible dans la grossesse, voire en préconceptionnel. Cette utilisation majorée d'insuline pourrait être le reflet d'un déficit plus important d'insulinosécrétion avec en conséquence un plus grand risque en termes de complications périnatales. Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative dans notre étude sur les critères de jugement, alors que les patientes représentaient un risque majoré. Cependant, nous n'avons pas de données précises sur l'équilibre glycémique chez ces patientes. Il n'est pas exclu que la macrosomie aurait pu être réduite si nous avions eu la possibilité de séparer nos groupes en fonction de l'équilibre métabolique optimal ou non optimal en tenant compte du même délai de prise en charge après le diagnostic.

c. L'hémoglobine glyquée

Nous avons exclu les femmes ayant une glycémie $\geq 1,26$ g/l et/ou une HbA1c $\geq 6,5\%$ afin d'éliminer les cas de diabète antérieur à la grossesse.

L'hémoglobine glyquée est plus élevée dans le groupe DG tardif (5.3%) que dans le groupe DG précoce (5.1%) ($p < 0,001$). La conséquence en est que si l'HbA1c était utilisée pour le dépistage du DG, les valeurs seuils ne pourraient pas être identiques entre le premier et le troisième trimestre. En effet l'HbA1c varie au cours de la grossesse.

Dans les recommandations l'HbA1c n'a pas sa place actuellement car une valeur seuil ayant à la fois des bonnes sensibilité et spécificité n'a pas été déterminée ; les études existantes portent sur le dépistage à 24-28 SA (35,36). Les auteurs proposent néanmoins son utilisation à un seuil permettant surtout une bonne spécificité (respectivement 5.95% et 5.8%) afin d'éviter à ces patientes une HGPO contraignante. Des études ont évalué la performance de l'HbA1c en début de grossesse. L'étude néo-zélandaise de Hughes et al. a montré qu'un taux d'HbA1c de 5,9% en début de grossesse permettait de détecter tous les cas de DG avec une spécificité de 98,4% (37). Une autre étude a montré que lorsqu'une HbA1c $\geq 5,9\%$ était retrouvée en début de grossesse, plus de 90% des patientes avaient eu besoin d'une thérapeutique pour obtenir l'équilibre glycémique (38). Un seuil pourrait être déterminé à partir duquel l'HGPO ne serait plus nécessaire.

L'inconvénient majeur de l'HbA1c est sa variabilité liée aux modifications de l'hémoglobine. En effet elle est artificiellement sous-estimée en cas d'anémie, d'hémolyse, d'hépatopathie chronique, de traitement par fer, vitamine B12, EPO ou transfusion récente. Elle peut être surestimée en cas d'âge avancé, alcoolisme, splénectomie, de carence en fer, folates, B12. Le dosage peut également être faussé à la baisse en cas d'hémoglobinopathie, d'hypertriglycémie ; à la hausse en cas d'hyperbilirubinémie, d'insuffisance rénale chronique, d'utilisation importante

d'aspirine ou d'opiacés (39). Ces situations sont malgré tout rares chez les femmes enceintes et peuvent souvent être anticipées.

3. Complications obstétricales

Dans notre étude il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes. Les patientes dépistées précocement ayant plus de facteurs de risque, on aurait pu s'attendre à un taux moins fréquent de LGA, dans la mesure où elles ont bénéficié d'une prise en charge immédiate.

Nous n'avons pas pu démontrer que les taux de macrosomie chez les DG précoce se rapprochent de la population générale malgré la prise en charge intensive. Cependant nous ne pouvons pas exclure qu'en l'absence de prise en charge cela aurait été significativement plus élevé.

Comparaison avec les données de la littérature.

Plusieurs études ont donné des résultats concordants avec nos observations :

Dans l'étude belge menée par Oriot et al.(40), lorsque les groupes DG précoce et tardif étaient comparés sur la période 2011-2016 avec les nouvelles recommandations de l'IADPSG, il n'y avait pas non plus de différence significative sur les comorbidités périnatales entre DG précoce et tardif. L'utilisation d'insuline était identique dans les deux groupes contrairement à ce que nous avons observé. Le dépistage était systématique et non sur facteurs de risque.

Dans une méta-analyse australienne de 2017, les auteurs montraient que la mortalité périnatale, l'hypoglycémie périnatale, l'insulinothérapie étaient plus importants chez les patientes dépistées précocement (24). Nous n'avons pas de données sur l'hypoglycémie néonatale ou la mortalité périnatale dans notre étude mais ces résultats sont concordants avec les nôtres dans la mesure où l'insulinothérapie est plus fréquente dans le groupe DG précoce, et les autres complications obstétricales sont comparables dans les deux groupes.

Une étude au Japon, où le surpoids est moins prévalent qu'en France, montre également l'absence de différence significative sur les comorbidités materno-fœtales avec un dépistage précoce et recommande de garder un dépistage uniquement à 24-28 SA (29). Néanmoins les patientes dépistées précocement avaient une prise de poids moins importante au cours de leur grossesse. On peut supposer que c'est grâce à ce contrôle du poids que les comorbidités étaient comparables.

Dans l'étude anglaise de Aiken et al. le bénéfice de la prise en charge précoce par rapport à tardive n'était pas démontré. Par contre les auteurs ont démontré l'importance du contrôle de la prise de poids durant la grossesse, avec des comorbidités materno-fœtales améliorées par une stabilisation du poids, même avec un diagnostic tardif de DG (41).

- Dans l'étude de Boriboonhirunsarn et al. en 2015, aucune différence significative n'est retrouvée sur les LGA entre les groupes diagnostic précoce et tardif, par contre une prise de poids excessive augmentait le risque de LGA et un bon contrôle glycémique diminuait ce risque (42).

- La plupart des études concluent à une absence de différence significative sur la macrosomie ou LGA (29,31,41) entre dépistage précoce et tardif.

L'analyse de la littérature nous montre que vraisemblablement l'aspect métabolique n'est pas suffisant pour obtenir une réduction de la macrosomie. Un certain nombre de facteurs sont associés et ont un effet synergique sur le risque de complications maternofoetales. Certes le surpoids et l'obésité maternelle sont des facteurs importants avec suffisamment de données dans la littérature (43,44). Par contre il existe maintenant suffisamment de données qui montrent que la prise de poids excessive au cours de la grossesse a un impact direct sur les complications. Malheureusement nous n'avons pas dans cette étude rétrospective de données sur le gain de poids, n'ayant pas le poids à l'accouchement. Il y a actuellement suffisamment de données dans la littérature qui montrent l'importance de cette variable. Il serait très important pour les études ultérieures de pouvoir connaître le poids maternel à l'accouchement permettant le calcul du gain de poids.

Dans la littérature certaines études ont mis en évidence des résultats différents en termes de complications obstétricales.

- Seshiah et al. dans une étude indienne de 2008 sur 207 patientes (dépistage par HGPO selon la méthode de Carpenter et Coustan) ont obtenu un taux de macrosomie comparable à la population témoin non DG chez les patientes diagnostiquées avant 12SA, suggérant un intérêt à une prise en charge thérapeutique précoce (45) sur ce critère. Cette étude est néanmoins la seule à rapporter une amélioration de la macrosomie dans le groupe DG précoce par rapport au groupe DG tardif.

D'autres études ont mis en évidence une augmentation des complications materno-fœtales dans le DG précoce par rapport au DG tardif.

Dans l'étude de l'ANSP (25) réalisée par N. Regnault en France en 2013 sur plus 700 000 patientes, le pourcentage de LGA était significativement augmenté dans le groupe DG précoces (avant 22 SA) (OR=1,2 [1,13-1,25]) et les DG tardifs diagnostiqués après 30 SA (OR=1,50 [1,41-1,59]), par rapport aux patientes dépistées autour de 24-28 SA. Cette observation semblait indiquer qu'une prise en charge précoce devrait être renforcée pour ces patientes afin de réduire le risque de macrosomie. Il n'y a dans cette étude de grande envergure aucune donnée sur le gain de poids, le délai de prise en charge par les équipes de diabétologie et le contrôle métabolique.

Dans notre étude le taux de dystocie des épaules était significativement réduit dans le groupe dépistage précoce ($p=0,045$), laissant penser que cette prise en charge précoce a néanmoins un intérêt. Un surrisque de dystocie des épaules existait également chez les patientes dépistées tardivement (après 30 SA) avec un OR=1,14 [1,04- 1,25] dans l'étude de N. Regnault (25). Cette différence pourrait s'expliquer par une adiposité néonatale de la partie supérieure du corps moins fréquente dans le DG précoce grâce à la prise en charge. Par ailleurs nous n'avons pas de différence entre les deux groupes en termes de facteurs de risque de dystocie des épaules (macrosomie foetale, âge > 35 ans, dépassement de terme, multiparité) ; seule la prise de poids excessive au cours de la grossesse n'est pas évaluée dans notre étude et pourrait être à l'origine de cette différence. Il n'y avait pas de données sur le score d'Apgar.

Dans notre étude il n'y avait pas de différence significative en termes de césarienne. En revanche dans l'étude de l'ANSP une prévalence légèrement plus

importante de césarienne était mise en évidence chez les DG précoces (OR=1.07 [IC95% :1.02 -1.11]) (25), cela concorde avec les différences significatives en termes de macrosomie. Ces observations montrent que le moment du diagnostic du DG n'influence pas l'attitude obstétricale dans notre étude.

Dans l'étude américaine de Most et al. en 2009 sur 340 patientes la macrosomie était plus importante chez les patientes ayant eu un dépistage précoce positif. Elles avaient été plus souvent traitées par insuline, et les accouchements par césarienne avaient été plus fréquents (46).

Dans une étude de 2016 menée par Sweeting et al. les patientes dépistées avant 12 SA étaient comparables aux patientes ayant un diabète antérieur à la grossesse sur la présence d'ictère, prématurité, césarienne, HTA et prééclampsie ; ces comorbidités étaient plus sévères que pour les patientes dépistées plus tardivement. Par contre sur la macrosomie, LGA, le transfert en néonatalogie, il n'y avait pas de différence significative (47). L'absence d'amélioration des complications périnatales malgré la prise en charge précoce suggérait que l'intérêt de cette prise en charge précoce était limité.

Dans l'étude américaine de Hong et al. le diagnostic précoce (<20 SA) était associé à un plus grand nombre de prématurité mais les autres critères de jugement étaient comparables dans les deux groupes (31).

Ces observations montrent que sur plusieurs critères la précocité du diagnostic, associée à une prise en charge précoce, est associée à des complications périnatales, justifiant la prise en compte du DG dès le premier trimestre pour une prise en charge précoce intensive dans le but de réduire ces risques. Le pronostic materno-foetal reste identique à celui du DG tardif.

Le maintien d'un dépistage précoce est controversé pour certains du fait de l'anxiété liée au diagnostic, des contraintes liées à la surveillance et la prise en charge (consultations, auto-surveillance glycémique, piqûres d'insuline), sans bénéfice évident. De plus il a été démontré qu'un certain nombre de patientes avec une glycémie à jeun au premier trimestre $\geq 0,92$ g/l n'avaient pas de DG lors de l'HGPO faite entre 24 et 28 SA (48,49).

Dans notre étude l'absence de différence significative sur les différents critères de jugement pourrait suggérer l'efficacité de la prise en charge précoce multidisciplinaire. Avec l'équilibre glycémique obtenu par les mesures hygiéno-diététiques, la surveillance rapprochée et l'adjonction d'une insulinothérapie si nécessaire, l'hyperinsulinisme foetal serait corrigé, les patientes pourraient ainsi éviter certaines complications, le nouveau-né bénéficierait de la diminution du risque d'hypoglycémie, de la macrosomie et ses complications, atteignant un risque équivalent à celui des patientes dépistées à 24-28 SA.

B. Forces et faiblesses de l'étude

Bien que l'étude soit rétrospective, une de ses forces est qu'elle a pu être réalisée avec des effectifs importants, ce qui lui confère une puissance intéressante dans la mesure où cela permet de mettre en évidence de faibles différences.

De plus les données obstétricales étant recueillies de façon systématique dans les dossiers informatisés, peu de données manquantes sont à déplorer. Concernant les données de diabète gestationnel les dossiers étant remplis de façon standardisée avec des bases de données assez complètes. Néanmoins il apparaît clairement que certaines variables non recueillies auraient été très utiles pour l'analyse de nos résultats. En effet, nous n'avons pas de données concernant la prise de poids et le contrôle métabolique.

En revanche les conclusions ne sont pas généralisables à toute la population. En effet il existe un biais de sélection (biais de recrutement) car il s'agit d'une étude monocentrique, dans une maternité de niveau 3 d'un CHRU où les grossesses sont potentiellement plus à risque. De plus, le pourcentage de surpoids et d'obésité est plus élevé dans notre région par rapport aux autres (50).

C. Perspectives

Il nous semble important de compléter l'analyse en s'intéressant aux DG précoces qui ont été pris en charge dans le même délai que les DG tardifs afin de comparer le taux de macrosomie. Par ailleurs nous n'avons pas évalué le taux de SGA « Small for Gestational Age » ce qui serait intéressant dans la mesure où il y a eu un taux plus important de patientes insulinées dans le groupe DG précoce.

Ces données ont permis de proposer le design d'un projet prospectif LEMA-GDM dont l'objectif est de comparer l'intérêt d'une prise en charge précoce du DG versus absence de prise en charge précoce.

Il s'agit d'un projet national dans 31 centres français (PHRC national) et il sera coordonné par les Pr A. Vambergue et Pr P. Deruelle.

V. CONCLUSION

Notre étude, réalisée sur des effectifs importants, n'a pas permis de mettre en évidence de réduction significative de la macrosomie dans le groupe DG précoce par rapport au groupe DG tardif. Néanmoins nous avons pu caractériser cette population de DG précoce. Plus âgée et plus en surpoids, elle constitue une population à risque de complications materno-fœtales, et une prise en charge plus intensive par insulinothérapie a été nécessaire. Cette prise en charge pourrait avoir évité certaines complications qui auraient été plus fréquentes en l'absence de prise en charge diabétologique.

La réduction du délai de prise en charge ainsi que l'obtention de données concernant le contrôle métabolique ainsi qu'un contrôle du gain de poids sont des objectifs à atteindre en vue de l'amélioration du pronostic materno-foetal.

Une étude prospective sera débutée prochainement, elle pourrait permettre de confirmer l'intérêt de la prise en charge la plus précoce possible du DG.

VI. BIBLIOGRAPHIE

1. WHO | Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy [Internet]. WHO. [cité 16 déc 2017]. Disponible sur: http://www.who.int/diabetes/publications/Hyperglycaemia_In_Pregnancy/en/
2. RPC_DIABETE_2010.pdf [Internet]. [cité 15 sept 2017]. Disponible sur: http://www.cngof.asso.fr/D_TELE/RPC_DIABETE_2010.pdf
3. Regnault N. CO-22 - Dépistage, prévalence et caractéristiques du diabète gestationnel, disparités géographiques et socio-économiques : données de 788 494 femmes ayant accouché en France en 2013. *Diabetes Metab.* 1 mars 2017;43(2, Supplément):A9-10.
4. Hunt KJ, Schuller KL. The Increasing Prevalence of Diabetes in Pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* juin 2007;34(2):173-vii.
5. Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet Lond Engl.* 2 juill 2011;378(9785):31-40.
6. Blondel B, Coulm B, Bonnet C, Goffinet F, Le Ray C, National Coordination Group of the National Perinatal Surveys. Trends in perinatal health in metropolitan France from 1995 to 2016: Results from the French National Perinatal Surveys. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* déc 2017;46(10):701-13.
7. A. Vambergue. Summary of expert consensus. *Diabetes Metab.* déc 2010;36(6):695-9.
8. Vambergue A, Valat A-S, Dufour P, Cazaubiel M, Fontaine P, Puech F. Physiopathologie du diabète gestationnel. /data/revues/03682315/0031SUP6/3/ [Internet]. 9 mars 2008 [cité 12 juin 2018]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/114603>
9. Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques [Internet]. [cité 12 juin 2018]. Disponible sur: <https://www-elsevierlibrary-fr.doc-distant.univ-lille2.fr/epubreader/endocrinologie-diabtologie-et-maladies-mtaboliques81919>
10. HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med.* 8 mai 2008;358(19):1991-2002.
11. Damm P, Houshmand-Oeregaard A, Kelstrup L, Lauenborg J, Mathiesen ER, Clausen TD. Gestational diabetes mellitus and long-term consequences for mother and offspring: a view from Denmark. *Diabetologia.* 2016;59(7):1396-9.
12. 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 J Br Diabet Assoc.* janv 2008;25(1):58-64.

13. Lowe WL, Scholtens DM, Lowe LP, Kuang A, Nodzinski M, Talbot O, et al. Association of Gestational Diabetes With Maternal Disorders of Glucose Metabolism and Childhood Adiposity. *JAMA*. 11 sept 2018;320(10):1005-16.
14. Kim C, Berger DK, Chamany S. Recurrence of gestational diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetes Care*. mai 2007;30(5):1314-9.
15. Dow C, Fosse-Edorh S, Perrine A, Charles M, Barry Y, Vambergue A, et al. CA-107: Dépistage, prévalence et pronostic du diabète gestationnel en France en 2011 : l'étude ELFE. *Diabetes Metab*. mars 2016;42, Supplement 1:A64.
16. Mitanchez D. Complications fœtales et néonatales du diagnostic gestationnel : mortalité périnatale, malformations congénitales, macrosomie, dystocie des épaules, traumatisme obstétrical, complications néonatales. /data/revues/03682315/v39i8sS2/S0368231510700466/ [Internet]. 27 déc 2010 [cité 27 juill 2018]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/277480>
17. 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*. 1 avr 2010;340:c1395.
18. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS, et al. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 16 juin 2005;352(24):2477-86.
19. Moss JR, Crowther CA, Hiller JE, Willson KJ, Robinson JS, Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women Group. Costs and consequences of treatment for mild gestational diabetes mellitus - evaluation from the ACHOIS randomised trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 28 oct 2007;7:27.
20. Simmons D, Devlieger R, van Assche A, Jans G, Galjaard S, Corcoy R, et al. Effect of Physical Activity and/or Healthy Eating on GDM Risk: The DALI Lifestyle Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 9 déc 2016;102(3):903-13.
21. Koivusalo SB, Rönö K, Klemetti MM, Roine RP, Lindström J, Erkkola M, et al. Gestational Diabetes Mellitus Can Be Prevented by Lifestyle Intervention: The Finnish Gestational Diabetes Prevention Study (RADIEL): A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*. janv 2016;39(1):24-30.
22. O'sullivan JB, Mahan CM. CRITERIA FOR THE ORAL GLUCOSE TOLERANCE TEST IN PREGNANCY. *Diabetes*. juin 1964;13:278-85.
23. Riskin-Mashiah S, Younes G, Damti A, Auslender R. First-Trimester Fasting Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. *Diabetes Care*. 1 sept 2009;32(9):1639-43.
24. Immanuel J, Simmons D. Screening and Treatment for Early-Onset Gestational Diabetes Mellitus: a Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Diab Rep*. 2 oct 2017;17(11):115.
25. Regnault N. Un pronostic materno-foetal différent selon la date de diagnostic du diabète gestationnel : données de 788 494 femmes ayant accouché en France en 2013. *Diabetes Metab*. 1 mars 2017;43(2):A10.
26. Hawkins JS, Lo JY, Casey BM, McIntire DD, Leveno KJ. Diet-treated gestational diabetes mellitus: comparison of early vs routine diagnosis. *Am J Obstet Gynecol*. mars 2008;198(3):287.e1-6.

27. Bensen A, Ciangura C, Vauthier-Brouzes D, Nizard J, Jacqueminet S. P48 Oublier le dépistage du diabète gestationnel au 1er trimestre alors qu'il y a des facteurs de risque n'est pas associé à plus de complications périnatales. *Diabetes Metab.* 1 mars 2014;40:A41.
28. Pedro L, Baillot-Rudoni S, Buffier P, Habchi M, Pupier E, Abbas R, et al. P66 Le Surpoids : Un facteur déterminant pour un dépistage précoce du diabète gestationnel. *Diabetes Metab.* 1 mars 2012;38(Supplement 2):A47.
29. Hagiwara Y, Kasai J, Nakanishi S, Saigusa Y, Miyagi E, Aoki S. Should the IADPSG criteria be applied when diagnosing early-onset gestational diabetes? *Diabetes Res Clin Pract.* 1 juin 2018;140:154-61.
30. Feghali MN, Abebe KZ, Comer DM, Caritis S, Catov JM, Scifres CM. Pregnancy outcomes in women with an early diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* avr 2018;138:177-86.
31. Hong WY, Biggio JR, Tita A, Harper LM. Impact of Early Screening for Gestational Diabetes on Perinatal Outcomes in High Risk Women. *Am J Perinatol.* juill 2016;33(8):758-64.
32. Schwartz N, Nachum Z, Green MS. The prevalence of gestational diabetes mellitus recurrence-effect of ethnicity and parity: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* sept 2015;213(3):310-7.
33. Getahun D, Fassett MJ, Jacobsen SJ. Gestational diabetes: risk of recurrence in subsequent pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* nov 2010;203(5):467.e1-6.
34. Barahona MJ, Sucunza N, García-Patterson A, Hernández M, Adelantado JM, Ginovart G, et al. Period of gestational diabetes mellitus diagnosis and maternal and fetal morbidity. *Acta Obstet Gynecol Scand.* juill 2005;84(7):622-7.
35. Rajput R, Yogesh Yadav null, Rajput M, Nanda S. Utility of HbA1c for diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* oct 2012;98(1):104-7.
36. Renz PB, Cavagnoli G, Weinert LS, Silveiro SP, Camargo JL. HbA1c Test as a Tool in the Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus. *PloS One.* 2015;10(8):e0135989.
37. Hughes RCE, Moore MP, Gullam JE, Mohamed K, Rowan J. An early pregnancy HbA1c $\geq 5.9\%$ (41 mmol/mol) is optimal for detecting diabetes and identifies women at increased risk of adverse pregnancy outcomes. *Diabetes Care.* nov 2014;37(11):2953-9.
38. Alunni ML, Roeder HA, Moore TR, Ramos GA. First trimester gestational diabetes screening - Change in incidence and pharmacotherapy need. *Diabetes Res Clin Pract.* juill 2015;109(1):135-40.
39. Darmon. HbA1c : attention aux pièges | Société Francophone du Diabète. *Le quotidien du médecin* [Internet]. avr 2014 [cité 22 août 2018]; Disponible sur: <https://www.sfdiabete.org/mediatheque/kiosque/articles-qdm/hba1c-attention-aux-pieges>
40. Oriot P, Selvais P, Radikov J, Jacobs JL, Gillemann U, Loumays R, et al. Assessing the incidence of gestational diabetes and neonatal outcomes using the IADPSG guidelines in comparison with the Carpenter and Coustan criteria in a Belgian general hospital. *Acta Clin Belg.* févr 2014;69(1):8-11.

41. Aiken CEM, Hone L, Murphy HR, Meek CL. Improving outcomes in gestational diabetes: does gestational weight gain matter? *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* 22 juin 2018;
42. Boriboonhirunsarn D, Kasempipatchai V. Incidence of large for gestational age infants when gestational diabetes mellitus is diagnosed early and late in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res.* mars 2016;42(3):273-8.
43. Barnes RA, Edghill N, Mackenzie J, Holters 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 J Br Diabet Assoc.* sept 2013;30(9):1040-6.
44. Alberico S, Montico M, Barresi V, Monasta L, Businelli C, Soini V, et al. The role of gestational diabetes, pre-pregnancy body mass index and gestational weight gain on the risk of newborn macrosomia: results from a prospective multicentre study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 15 janv 2014;14:23.
45. Seshiah V, Cynthia A, Balaji V, Balaji MS, Ashalata S, Sheela R, et al. Detection and care of women with gestational diabetes mellitus from early weeks of pregnancy results in birth weight of newborn babies appropriate for gestational age. *Diabetes Res Clin Pract.* 1 mai 2008;80(2):199-202.
46. Most OL, Kim JH, Arslan AA, Klauser C. Maternal and neonatal outcomes in early glucose tolerance testing in an obstetric population in New York city. *J Perinat Med.* 2009;37(2):114–117.
47. Sweeting AN, Ross GP, Hyett J, Molyneaux L, Constantino M, Harding AJ, et al. Gestational Diabetes Mellitus in Early Pregnancy: Evidence for Poor Pregnancy Outcomes Despite Treatment. *Diabetes Care.* 1 janv 2016;39(1):75-81.
48. Shushan A, Samueloff A. Correlation between fasting glucose in the first trimester and glucose challenge test in the second. *Obstet Gynecol.* avr 1998;91(4):596-9.
49. Corrado F, D'Anna R, Cannata ML, Interdonato ML, Pintaudi B, Di Benedetto A. Correspondence between first-trimester fasting glycaemia, and oral glucose tolerance test in gestational diabetes diagnosis. *Diabetes Metab.* 1 nov 2012;38(5):458-61.
50. Matta J, Zins, Fieral-Pierssens. Prévalence du surpoids, de l'obésité et des facteurs de risque cardio-métaboliques dans la cohorte Constances. *Bull Épidémiologique Hebd.* avr 2016;7.

AUTEUR : Nom : Raynaud

Prénom : Antoine

Date de Soutenance : 19/10/2018

Titre de la Thèse : Diabète gestationnel précoce versus diabète gestationnel tardif : analyse des issues de grossesse de 2915 patientes.

Thèse - Médecine - Lille 2018

Cadre de classement : DES médecine générale

Mots-clés : *diabète gestationnel, recommandations IADPSG, dépistage, diabète gestationnel précoce, macrosomie.*

Résumé :

Introduction : *Les nouvelles recommandations du diabète gestationnel (DG) permettent d'identifier 2 types de populations, soit des patientes dépistées précocement « DG précoce », soit des patientes dépistées après 24 SA identifiées comme « DG tardif ». Il semble qu'il y ait un consensus pour définir le « DG précoce » lorsque le diagnostic est posé avant 20 SA. Nous avons à ce jour peu de données sur les caractéristiques maternelles et issues de grossesses des « DG précoces ». L'objectif principal est de comparer, dans une large cohorte, les issues de grossesses parmi les 2 types de population de DGI.*

Patients et Méthodes : *Etude rétrospective de patientes DG avec facteurs de risques selon les critères de l'IADPSG venues au CHU de Lille entre le 1 février 2011 et le 31 décembre 2016. Nous avons inclus les patientes « DG précoces » (diagnostic avant 20 SA) et « DG tardif » (diagnostic après 24 SA). La prise en charge diabétologique et obstétricale a été faite selon les recommandations de la SFD et du CNGOF. L'association entre le moment du diagnostic (précoce vs tardif) et la macrosomie (poids de naissance \geq 90ème percentile selon AUDIPOG) a été étudiée avec une régression logistique permettant l'ajustement sur les facteurs confondants potentiels (âge maternel, parité et IMC pré-gestationnel).*

Résultats : *Parmi les 2915 DG, les « DG précoces » représentent 49,4% des patientes (n=1441), 1474 patientes ont un « DG tardif ». Aucune différence significative n'est retrouvée entre les 2 groupes pour l'âge et la parité. Par contre, les « DG précoces » ont un IMC pré-gestationnel plus élevé que les « DG tardif » ($p < 0,001$). La moyenne d'HbA1c est plus basse dans le groupe « DG précoce » que dans le groupe « DG tardif » ($p < 0,001$). Le délai de prise en charge est plus long dans le groupe DG précoce ($p < 0,001$). Par ailleurs 41.1% des DG précoces ont eu une insulinothérapie versus 21,6% dans le groupe DG tardif ($p < 0,001$). Les taux de macrosomie sont respectivement de 17,8% versus 17,2% respectivement dans les 2 groupes. Après ajustement sur les facteurs confondants, aucune association statistiquement significative n'est retrouvée entre le moment du diagnostic et la macrosomie (OR= 1,03 IC 95% 0,86-1,23 avec catégorie de référence « DG précoce »).*

Conclusion

Cette étude réalisée dans une large cohorte montre que le moment du diagnostic de DG précoce versus tardif ne semble pas modifier le risque de macrosomie.

Composition du Jury :

Président : Pr Subtil

Assesseurs : Pr Vambergue, Dr Verlet, Dr Hannequart