



UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2023

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Impact du statut glycémique lors de l'épreuve d'hyperglycémie  
provoquée par voie orale sur les caractéristiques maternelles et les  
issues de grossesses de patientes avec un diabète gestationnel**

Présentée et soutenue publiquement le 29 septembre 2023 à 14 heures  
au Pôle Formation  
par **Lavinia MEDRIHAN**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Damien SUBTIL**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Laurent STORME**

**Madame le Docteur Madleen LEMAITRE**

**Directeur de Thèse :**

**Madame le Professeur Anne VAMBERGUE**

---

**AVERTISSEMENT**

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

**Liste des abréviations :**

1PM : 1 Modified Postprandial Value Glycemic Group  
2PM : 2 Modified Postprandial Values Glycemic Group  
ADA : American Diabetes Association  
ADPS : Australian Diabetes in Pregnancy Society  
BMI : Body Mass Index  
CI : Confidence Interval  
CNGOF : Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français  
DG : Diabète Gestationnel  
DIP : Diabetes In Pregnancy  
DM : Diabetes Mellitus  
DT1 : Diabète de Type 1  
DT2 : Diabète de Type 2  
FIGO : Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique  
FM : Fasting Modified Glycemic Group  
FM + PM : Fasting And Postprandial Modified Glycemic Group  
FPG : Fasting Plasma Glucose  
GAJ : Glycémie à Jeun  
GDM : Gestational Diabetes Mellitus  
HAJ : Hyperglycémie à Jeun  
HAPO : Hyperglycemia And Adverse Pregnancy Outcomes  
HbA1c : Hémoglobine A1c  
HGPO : Hyperglycémie Provoquée Par Voie Orale  
HOMA-IR : Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance  
HPP : Hyperglycémie Postprandiale  
HTA : Hypertension Artérielle  
IAPDSG : International Association of Diabetes and Pregnancy Study  
IQR : Inter Quartile Range  
IMC : Indice de Masse Corporelle  
LGA : Large for Gestational Age  
mGDM : mild Gestational Diabetes Mellitus  
NICU : Neonatal Intensive Care Unit  
OGTT : Oral Glucose Tolerance Test  
OMS : Organisation Mondiale de la Santé  
OR: Odds Ratio  
PP : Post Prandial  
PPG : Postprandial Glucose  
SA : Semaines d'aménorrhée  
SD : Standard Deviation  
SFD : Société Francophone de Diabétologie  
SGA : Small for Gestational Age  
SMBG : Self-monitoring of Blood Glucose  
WG : Weeks of Gestation

## Table des matières

I) <i>RÉSUMÉ</i> .....	5
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>7</b>
II) <i>INTRODUCTION</i> .....	9
<i>A. Diabète gestationnel : définition et physiopathologie</i> .....	9
<i>B. Diabète gestationnel : diagnostic et prévalence</i> .....	10
<i>C. Diabète gestationnel tardif</i> .....	12
<i>D. Objectif et design de l'étude</i> .....	19
III) <i>ARTICLE</i> .....	21
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>22</b>
<b>RESEARCH DESIGN AND METHODS</b> .....	<b>24</b>
<b>RESULTS</b> .....	<b>29</b>
<b>DISCUSSION</b> .....	<b>34</b>
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>39</b>
IV) <i>ANNEXES</i> .....	41
V) <i>PERSPECTIVES</i> .....	46
VI) <i>RÉFÉRENCES</i> .....	48

## I) RÉSUMÉ

**Contexte et objectif :** Les issues materno-fœtales des grossesses marquées par un diabète gestationnel (DG) pourraient varier selon le profil glycémique lors de l'HGPO diagnostique. Notre objectif était de déterminer l'impact des anomalies glycémiques à jeun/postprandiales sur ces complications, notamment le risque de LGA lors de DG tardif.

**Matériel et Méthodes :** Les patientes avec un DG tardif ont été incluses et réparties en 4 groupes : 1. Hyperglycémie à jeun isolée (FM); 2. Une glycémie postprandiale élevée et GAJ normale (1PM); 3. Deux valeurs PP élevées et GAJ normale (2PM); 4. HAJ et une/deux valeur PP élevées (FM+PM). Un descriptif global des sous-groupes a été réalisé. Des modèles de régression logistique ont été utilisés pour prédire le risque de LGA. Les résultats ont été ajustés sur l'âge, l'IMC, le traitement, les antécédents familiaux de DT2, les antécédents personnels de DG, de macrosomie et de multiparité.

**Résultats :** 2173 patientes ont été incluses. L'IMC moyen était plus élevé dans les groupes FM et FM+PM versus 1PM et 2PM (27.6 kg/m<sup>2</sup> et 28 kg/m<sup>2</sup> vs. 25.31 kg/m<sup>2</sup> et 25.4 kg/m<sup>2</sup>, p<0.001). Les patientes multipares étaient plus nombreuses dans le groupe FM (67.8%) et FM+PM (66.3%) que dans 2PM (53.1%), p<0.001. L'HbA1c était plus élevée dans le groupe FM (5.2%) que 1PM (5.1%) et 2PM (5.1%), p<0.001, et la plus élevée dans FM+PM (5,4%, p<0.001). Les patientes insulínées étaient majoritaires dans le groupe FM+PM (40.6%, p<0.001) et FM (26.4%) vs. 1PM (16.1%) et 2PM (17.7%) p<0.001, ainsi que les enfants LGA (groupe FM (16.7%) et FM+PM (17.4%) que dans 1PM (11.6%), p=0.01). En comparaison au groupe FM (31.9%) et

FM+PM (29.9%), les groupes 1PM (21.4%) et 2PM (21.3%) présentaient moins de déclenchement. Le groupe 1PM (4.2%) était associé à plus de transfert en réanimation que les groupes 2PM (1.7%) et FM (1.8%),  $p=0.028$ . Après ajustement, le groupe FM+PM présente un risque de LGA 1.46 fois (95% CI :1.02-2.09) plus élevée que le groupe 1PM.

**Conclusion :** En comparaison aux femmes avec une seule HPP, les femmes avec HAJ et HPP ont un risque supérieur de LGA. Malgré un traitement par insuline, il persiste un risque résiduel de LGA dans le groupe FM+PM. Cependant, il faut noter que les femmes avec HAJ présentent plus fréquemment des IMC élevés et des enfants LGA, alors que les femmes avec HPP sont plus fréquemment nullipares.

**Mots clés :** diabète gestationnel, grossesse, LGA, complications materno-fœtales

## ABSTRACT

**Background and objective:** Maternal-fetal outcomes in pregnancies with gestational diabetes mellitus (GDM) may vary according to the glycemic profile at diagnostic OGTT. Our aim was to determine the impact of fasting/postprandial glycemic abnormalities on these complications, particularly the risk of LGA in late GDM.

**Research Design:** Patients with late-onset GDM were included and divided into 4 groups: 1. Isolated fasting hyperglycemia (FM); 2. One elevated postprandial glucose and normal FPG (1PM); 3. Two elevated PPG values and normal FPG (2PM); 4. Elevated FPG and one/two modified PPG values (FM+PM). A global description of the subgroups was carried out. Logistic regression models were used to predict the risk of LGA. Results were adjusted for age, BMI, treatment, family history of type 2 diabetes mellitus, personal history of GDM, macrosomia and multiparity.

**Results:** 2173 patients were included. Mean BMI was higher in the FM and FM+PM groups versus 1PM and 2PM (27.6 kg/m<sup>2</sup> and 28 kg/m<sup>2</sup> vs. 25.31 kg/m<sup>2</sup> and 25.4 kg/m<sup>2</sup>,  $p < 0.001$ ). Multiparous patients were more numerous in the FM (67.8%) and FM+PM (66.3%) groups than in 2PM (53.1%),  $p < 0.001$ . HbA1c was higher in the FM group (5.2%) than in 1PM (5.1%) and 2PM (5.1%),  $p < 0.001$ , and highest in FM+PM (5.4%,  $p < 0.001$ ). Insulin-treated patients were in the majority in the FM+PM group (40.6%,  $p < 0.001$ ) and FM (26.4%) vs. 1PM (16.1%) and 2PM (17.7%)  $p < 0.001$ , as were LGA children (FM group (16.7%) and FM+PM (17.4%) than in 1PM (11.6%),  $p = 0.01$ ). Compared with the FM (31.9%) and FM+PM (29.9%) groups, the 1PM (21.4%) and 2PM (21.3%) groups had fewer triggered labors. The 1PM group (4.2%)

was associated with more transfers to intensive care unit than the 2PM (1.7%) and FM (1.8%) groups,  $p=0.028$ . After adjustment, the FM+PM group had a 1.46-fold (95% CI: 1.02-2.09) higher risk of LGA than the 1PM group.

**Conclusion:** Compared with women with a single elevated post load glucose, patients with combined fasting and postprandial hyperglycemia have a higher risk of LGA. Despite insulin treatment, there remains a residual risk of LGA in the FM+PM group. However, it should be noted that women with elevated FPG are more likely to have higher BMIs and LGA children, whereas women with abnormal PPG are more likely to be nulliparous.

**Key words:** gestational diabetes, pregnancy, LGA, maternal-fetal complications.



## II) INTRODUCTION

### A. Diabète gestationnel : définition et physiopathologie

L'OMS définit le diabète gestationnel comme un trouble de la tolérance glucidique conduisant à une hyperglycémie dont la sévérité est variable, diagnostiqué ou débutant pour la première fois pendant une grossesse (1,2).

La Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) considère l'hyperglycémie pendant la grossesse comme un terme général qui désigne deux entités différentes :

- D'une part, le diabète diagnostiqué pendant la grossesse, ou "Diabetes in Pregnancy" (DIP), défini par un seuil de glycémie plasmatique à jeun  $\geq 1.26$  g/l (7 mmol/l) et/ou glycémie à 2 heures  $\geq 2$ g/l (11.1 mmol/l) et/ou HbA1c  $\geq 6.5\%$ .
- D'autre part, le diabète gestationnel (DG), ou "Gestational Diabetes Mellitus" (GDM), défini comme une forme de diabète survenant uniquement durant la grossesse (3). Le DG représente la grande majorité de cas d'hyperglycémie gestationnelle (4). Il se distingue ainsi des autres types de diabète préexistants en pré-conceptionnel et qui persisteront en post-partum, tels que le diabète de type 1 (DT1), le diabète de type 2 (DT2) ou le diabète monogénique (5).

D'un point de vue physiopathologique, l'apparition du DG pendant la grossesse pourrait être expliquée par une augmentation de l'insulino-résistance et un dysfonctionnement des cellules  $\beta$  pancréatiques (6), ce qui correspond au même mécanisme que le diabète de type 2. Nous pouvons considérer que le DG est une

forme précoce de DT2 apparaissant à l'occasion d'une situation particulière qui est la grossesse.

### B. Diabète gestationnel : diagnostic et prévalence

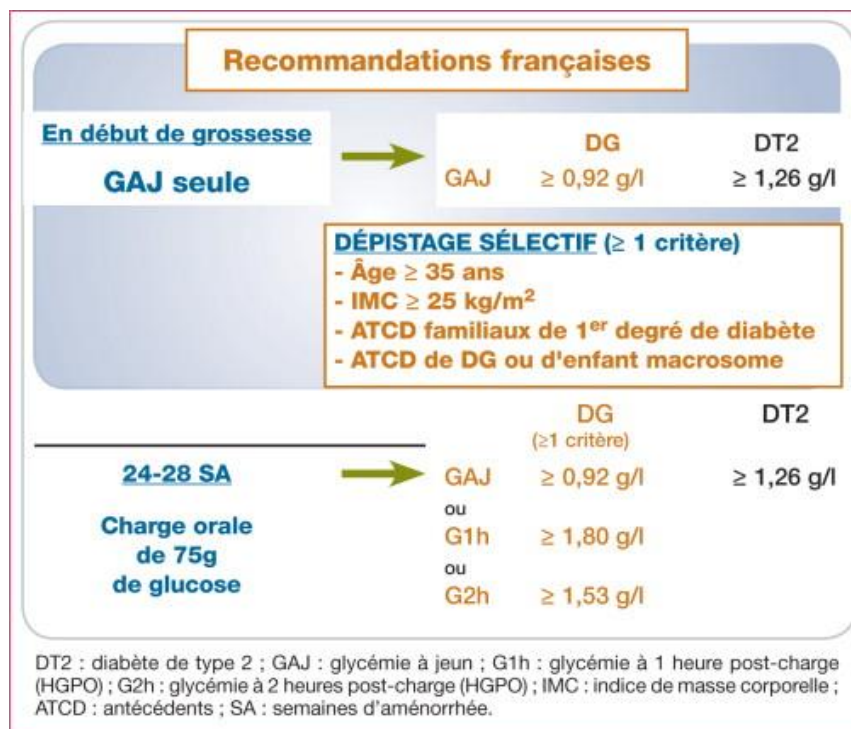
Les critères diagnostiques du DG ont subi de nombreuses modifications pendant les dernières décennies. L'étude HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes), publiée en 2008, a démontré une association linéaire entre les niveaux de glycémie maternelle et l'apparition des complications materno-fœtales (7). Suite aux perspectives apportées par l'étude HAPO, l'IADPSG (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group) a proposé des critères diagnostiques sur un consensus d'expert pour le DG, basés sur des seuils glycémiques qui étaient associés à un niveau de risque de 1.75 pour des issues de grossesse défavorables (8).

Les modalités de dépistages proposées depuis la publication de l'étude HAPO tendent à augmenter l'incidence du DG (9). Aux États-Unis, une cohorte rétrospective sur plus de 125 millions de grossesses a démontré que le nombre de cas de DG a augmenté de 0.3% pendant les années 1980 à 5.8% entre 2008 et 2010 (10). Une forte augmentation du taux de DG a été ainsi observée après la publication de l'étude HAPO, qui s'est encore accélérée après que l'IADPSG a proposé les nouvelles recommandations. Ensuite, la prévalence du DG aux États-Unis en 2020 était estimée à 7.8%, soit une augmentation de 30% depuis 2016 (11). En France, la prévalence du diabète gestationnel était estimée à 6.3% avant la publication des recommandations IADPSG (12), alors que certaines études estiment une augmentation des cas de DG jusqu'au 14% après l'apparition des nouveaux critères diagnostiques (13). Une méta-analyse publiée en 2021 a estimé la prévalence du DG en France à 7.5 % (14). Ces

constatations rendent les nouveaux critères diagnostiques controversés parmi les groupes d'experts.

En France, les recommandations de dépistage du DG ont été proposées conjointement par trois sociétés savantes : le Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français (CNGOF), la Société Francophone du Diabète (SFD) et la Société de Périnatalogie et de Néonatalogie (15–17).

Les critères diagnostiques du DG selon les recommandations françaises actuelles sont résumés dans la figure ci-dessous :



D'après le Journal de Gynécologie, Obstétrique et Biologie de la Reproduction, Diabète et Métabolisme, 2010

En France, un dépistage précoce est proposé aux femmes présentant au moins un facteur de risque de DG. Cette stratégie diagnostique est soutenue par plusieurs sociétés savantes (1,18,19). Nous distinguons ainsi le diabète gestationnel précoce,

diagnostiqué sur une glycémie plasmatique à jeun au début de la grossesse, du diabète gestationnel tardif, diagnostiqué selon les recommandations françaises entre 24 et 28 SA, par une hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) (20).

### C. Diabète gestationnel tardif

#### *1. Controverses diagnostiques*

En ce qui concerne le DG tardif, diagnostiqué après réalisation d'une HGPO, il n'existe pas à ce jour d'algorithme diagnostique universellement validé par les sociétés savantes. Les recommandations proposées par l'IAPDSG restent débattues dans la littérature. Les seuils glycémiques proposées par le consensus d'experts représentent les valeurs glycémiques moyennes pour lesquelles les probabilités de poids de naissance > 90° percentile, de peptide C du cordon > 90° percentile et de pourcentage de masse grasse > 90° percentile atteignent un risque augmenté de 1.75 fois (8).

Cependant, à ce jour, il reste difficile d'identifier un seuil glycémique à partir duquel l'augmentation du risque d'issue défavorable de la grossesse peut être confirmée, notamment en ce qui concerne les autres complications fœto-maternelles (21). L'enjeu diagnostique serait le dépistage des complications materno-fœtales, tout en évitant le sur-diagnostic, le sur-traitement et par conséquent la iatrogénie et les coûts élevés pour le système de santé (9,22,23). La recherche d'un seuil glycémique universellement accepté est d'autant plus complexe que la réponse des patients à l'HGPO peut varier en fonction de l'origine ethnique (24).

Une entité nommée "mild Gestational Diabetes Mellitus" (mGDM), définie dans la littérature comme une hyperglycémie modérément élevée pendant la grossesse, avec des seuils glycémiques très hétérogènes en fonction des études, a ainsi été créée (25).

Les définitions diffèrent en fonction des publications, alors que certains auteurs considèrent le mGDM comme un sous-type de GDM avec de seuils glycémiques qui ne nécessitent pas de traitement médical. Par exemple, Landon et al. (26) définissent le mGDM après réalisation d'une HGPO en 2 étapes (un dépistage initial par une charge glucidique de 50 g, suivi par une HGPO avec 100g de glucose sur 3 heures si dépistage positif, selon les seuils proposés par Carpenter et Coustan (27)) : le mGDM est défini soit comme une glycémie post dépistage initial  $\geq 135$  mg/dL (7.4 mmol/L) et glycémie post charge de 100g négative, soit par une glycémie à jeun normale avant charge, associée à au minimum deux valeurs postprandiales anormales. Black et al. utilisent les critères IADPSG et définissent le mGDM comme la présence d'au moins une valeur glycémique anormale à jeun ou postprandiale après réalisation d'une HGPO de 75g (22).

Une méta-analyse récente a montré que les femmes non traitées, classées dans la catégorie mGDM, présentaient une probabilité plus élevée d'issue défavorable de la grossesse, qu'elles aient été diagnostiquées selon les recommandations de l'IADPSG ou selon d'autres normes (25).

Bien qu'il ait été démontré que le risque de complications materno-fœtales des patientes avec un DG était supérieur à celui de la population générale, même pour des valeurs modérément élevées de la glycémie, considérées comme mGDM (25,28–30), cette constatation n'a pas été confirmée dans certaines publications. Lao et al. ne retrouvent pas d'augmentation de la morbi-mortalité materno-fœtale pour des valeurs plus basses de la glycémie. Cependant, les seuils glycémiques utilisés pour définir le mGDM étaient des valeurs glycémiques situées entre 125 mg/dl et 142 mg/dl (6.8-7.8 mmol/L), 2-h après une HGPO 75 g, soit des valeurs inférieures aux seuils diagnostiques proposés par l'IADPSG (31).

## *2. Complications du diabète gestationnel et enjeu de leur prise en charge*

La macrosomie est considérée comme la principale complication du DG. Dans la littérature, la macrosomie est définie comme un poids de naissance à terme  $\geq 4000$  grammes, alors que le terme "Large for Gestational Age" (LGA) est utilisé pour définir un poids  $\geq$  au 90<sup>e</sup> percentile en fonction de l'âge gestationnel (17). L'hyperglycémie maternelle traverse la barrière placentaire et stimule le pancréas fœtal à sécréter de l'insuline (32). Cette hyper-insulinémie entraîne une accumulation de tissus adipeux chez le fœtus et, par conséquent, une macrosomie (33). D'autres facteurs responsables du risque de macrosomie ont été décrits, tels que l'obésité maternelle, l'ethnie, la parité, la prise de poids pendant la grossesse (20). Une étude incluant 923 patientes d'origine asiatique a démontré une association significative (OR 1.33, 95% CI 1.05-1.68) entre le degré d'insulino-résistance maternelle et le risque de nouveau-né LGA (32). Cette association n'était pas retrouvée chez les patientes présentant un dysfonctionnement des cellules bêta-pancréatiques.

Les grossesses compliquées de macrosomie peuvent présenter un risque plus élevé d'accouchement par césarienne, d'accouchement prématuré, de dystocie des épaules, d'hémorragie du post-partum, d'hypoglycémie ou d'acidose néo-natale (34). Concernant les complications maternelles, le DG peut augmenter le risque d'HTA gravidique ou de pré-éclampsie. Ces complications sont encore plus fréquentes chez les patientes présentant une obésité (30).

Le traitement du DG repose sur les règles hygiéno-diététiques, l'auto-surveillance glycémique et, le cas échéant, l'insulinothérapie. Il a été démontré que la mise en place d'un traitement diminue le risque de complications, et cela même pour les patientes avec des valeurs modérément élevées de la glycémie, considérées comme faisant

partie de la catégorie "mild Gestational Diabetes Mellitus" (21). Une méta-analyse récente retrouve que le traitement du mGDM réduit le risque de pré-éclampsie, macrosomie, dystocie des épaules et césarienne, sans augmenter le risque de petit poids de naissance ("Small for Gestational Age" ou SGA) (28).

Le risque résiduel de complications après traitement, notamment concernant l'incidence de la macrosomie et du LGA, est débattu dans la littérature. Dans une vaste cohorte chinoise de femmes traitées pour un DG et de femmes présentant des niveaux élevés de glucose plasmatique, sans remplir les critères diagnostiques du DG, il a été démontré que les patientes avec une hyperglycémie à jeun avaient un risque plus élevé de nouveau-né LGA par rapport aux femmes avec hyperglycémies postprandiales. Dans cette cohorte, l'insulinothérapie ne participait pas à la réduction du risque (35). Une étude française récente publiée par Cosson et al. a apporté des constatations similaires concernant le risque résiduel de LGA, qui persistait dans le sous-groupe de patientes traitées avec une hyperglycémie à jeun (36). Cependant, une autre étude rédigée par les mêmes auteurs n'a pas mis en évidence un risque résiduel d'enfant LGA chez les femmes traitées pour un DG (37).

### *3. Corrélations entre le statut glycémique et les issues de grossesses*

Bien que les seuils glycémiques responsables de l'augmentation du risque de complications materno-fœtales restent débattues, il a été observé que les caractéristiques maternelles et les issues des grossesses pourraient être différentes en fonction du profil glycémique des patientes. Une méta-analyse de 23 études a démontré que l'association linéaire entre le taux de glycémie et la survenue des complications obstétricales était plus élevée chez les patientes présentant une

hyperglycémie à jeun, par rapport aux celles avec des hyperglycémies postprandiales (38). Concernant les caractéristiques maternelles, une étude autrichienne publiée en 2021 a décrit une prévalence plus importante de l'insulino-résistance chez les patientes avec des glycémies à jeun élevées, alors que les IMC étaient plus bas chez les patientes présentant une hyperglycémie postprandiale isolée (39).

En ce qui concerne le risque de LGA, il semblerait être plus important chez les patientes avec des valeurs élevées à jeun. Plusieurs études sur des patientes traitées et diagnostiquées selon les critères IADPSG retrouvent l'augmentation du risque de LGA dans leurs populations avec hyperglycémie à jeun ainsi que la persistance de celui-ci malgré traitement (22,36,40,41).

De ce fait, il semblerait que le profil glycémique pourrait influencer les issues des grossesses des femmes suivies pour DG tardif. Cela suggère que le phénotype des patientes diffère en fonction de leur réponse à l'HGPO. À ce jour, il existe encore peu d'études qui ont abordé ce sujet. Les publications qui s'intéressent aux issues des grossesses en fonction des valeurs de l'HGPO sont présentées dans le tableau ci-joint :



**Articles s'intéressant aux issues de grossesses en fonction du statut  
glycémique après réalisation d'une HGPO diagnostique**

<b>Auteur Année Ref</b>	<b>Effectif Pays</b>	<b>Design</b>	<b>Test diagnostique Normes glycémie Terme</b>	<b>Groupes selon profil glycémique</b>	<b>Résultats</b>
<i>Cosson et al.</i> <i>Diabetes Metab,</i> <i>2023 (36)</i>	8339 DG + DIP + non DG  France	Observationnel  Rétrospectif  Monocentrique	HGPO 75g 1h + 2h  Normes IADPSG  22 – 36 SA	Quatre groupes :  - Pas de DG (6832) - hGAJ (465) - hGPP (646) - hGAJ + hGPP (396)	<b>Groupes hGAJ :</b> - plus de LGA <b>Groupe hGAJ + hGPP :</b> - plus de LGA - plus de prématurité - plus de transfert en réanimation <b>Groupe hGPP :</b> - plus de prématurité - plus de transfert en réanimation
<i>Kalok et al.</i> <i>Int J Environ Res Public Health,</i> <i>2020 (42)</i>	1105 DG  Malaisie	Observationnel  Rétrospectif  Monocentrique	HGPO 75g 2h  Normes NICE  24 – 28 SA	Trois groupes :  - hGAJ (53) - hGPP (963) - hGAJ + hGPP (89)	<b>Groupes hGAJ et hGAJ + hGPP :</b>  - plus d'insulinothérapie  Pas de différence sur LGA
<i>Rodrigo et al.</i> <i>Nutrients,</i> <i>2023 (43)</i>	654 DG  Australie	Observationnel  Rétrospectif  Monocentrique	2013 – 2015 : HGPO 50 h 1h ( $\geq 7.8$ mmol/L) -> HGPO 75g 1h + 2h Normes ADIPS  2015 – 2017 : HGPO 75g 1h + 2h Normes IADPSG > 24 SA	Cinq groupes :  - hGAJ (91) - 1h-hGPP <sub>1</sub> (78) - 2h-hGPP <sub>1</sub> (295) - hGPP <sub>2</sub> (113) - hGAJ + hGPP (77)	<b>Groupes 1h-hGPP<sub>1</sub>, 2h-hGPP<sub>1</sub> et hGPP<sub>2</sub> :</b>  - moins d'insulinothérapie  Pas de différence sur LGA
<i>Ding et al.</i> <i>Medicine (Baltimore),</i> <i>2018 (44)</i>	3221 DG  Chine	Observationnel  Rétrospectif  Monocentrique	HGPO 75g 1h + 2h  Normes IADPSG  24 – 28 SA	Trois groupes :  -Groupe 1 : 1 valeur anormale HGPO -Groupe 2 : 2 valeurs anormales HGPO -Groupe 3 : 3 valeurs anormales HGPO	<b>Groupe 3 :</b>  - plus de LGA - plus de pre-éclampsie - plus de SGA - plus de césarienne - plus d'insulinothérapie

Auteur Année Ref	Effectif Pays	Design	Test diagnostique Normes glycémie Terme	Groupes selon profil glycémique	Résultats
<i>Balke et al.</i> <i>J Clin Med,</i> 2023 (41)	1644 DG  Allemagne	Observationnel  Rétrospectif  Monocentrique	HGPO 75g 1h + 2h  Normes IADPSG  - 1459 patientes > 24 SA - 185 patientes < 24 SA	Trois groupes :  - hGAJ (553) - hGPP (418) - hGAJ + hGPP (693)	<b>Groupes hGAJ et hGAJ + hGPP :</b> - plus de LGA - BMI plus élevé <b>Groupe hGAJ + hGPP :</b> - plus d'insulinothérapie <b>Groupe hGPP :</b> - plus de césarienne en urgence - plus d'extraction
<i>Black et al.</i> <i>Diabetes Care,</i> 2010 (22)	8711 mGDM + non DG  États-Unis	Observationnel  Rétrospectif  Monocentrique	HGPO 75g 1h + 2h  Normes IADPSG  24 – 28 SA	Cinq groupes : (sans traitement)  - Pas de DG (7020) - hGAJ (886) - hGPP <sub>1</sub> (391) - hGPP <sub>2</sub> (83) - hGAJ + hGPP (331)	<b>Groupe hGAJ :</b> - risqué LGA plus élevé - risque dystocie plus élevé <b>Groupe hGAJ + hGPP :</b> - risque LGA le plus élevé <b>Groupe hGPP<sub>2</sub> :</b> - risque pre-éclampsie plus élevé - risque prématurité plus élevé - risque hyper bilirubinémie plus élevé
<i>Papachatzopoulou et al.</i> <i>Diabetes Res Clin Pract,</i> 2020 (40)	831 DG  Grèce	Cohorte prospective  Monocentrique	HGPO 75g 1h + 2h  Normes IADPSG  24 – 28 SA	Trois groupes :  - hGAJ (180) - hGPP (402) - hGAJ + hGPP (249)	<b>Groupe hGAJ :</b> - risque LGA plus élevé  <b>Groupe hGAJ + hGPP :</b> - risque d'insulinothérapie plus élevé
<i>Wu et al.</i> <i>Nutr Diabetes,</i> 2023 (45)	2611 DG  Chine	Observationnel  Rétrospectif  Monocentrique	HGPO 75g 1h + 2h  Normes IADPSG  24 – 28 SA	Trois groupes :  - hGAJ (180) - hGPP (402) - hGAJ + hGPP (407)	<b>Groupe hGAJ + hGPP :</b> - plus de LGA - plus de césariennes - plus de pre-éclampsie - IMC et âge maternels plus élevés
<i>Kotzaeridi et al.</i> <i>Eur J Clin Invest,</i> 2021 (39)	1164 DG + non DG  Autriche	Cohorte prospective  Monocentrique	HGPO 75g 1h + 2h  Normes IADPSG  20 – 32 SA	Quatre groupes :  - Pas de DG (893) - hGAJ (67) - hGPP (83) - hGAJ + hGPP (44)	<b>Groupe hGAJ + hGPP :</b> - plus d'insulino-résistance  <b>Groupe hGPP :</b> - moins de traitement - IMC plus bas  Pas de différence sur le LGA

DG = diabète gestationnel ; DIP = Diabetes in Pregnancy ; mGDM = mild Gestational Diabetes Mellitus, SA = semaines d'aménorrhée ; HGPO = hyperglycémie provoquée par voie orale ; hGAJ = hyperglycémie à jeun isolée ; hGPP = hyperglycémie post prandiale isolée, 1 ou 2 valeurs anormales ; hGAJ + hGPP = hyperglycémie à jeun et postprandiale ; hGPP<sub>1</sub> = hyperglycémie postprandiale, 1 valeur anormale ; 1h-hGPP<sub>1</sub> = hyperglycémie postprandiale, 1 valeur anormale 1h après HGPO ; 2h-hGPP<sub>1</sub> = hyperglycémie postprandiale, 1 valeur anormale 2h après HGPO ; hGPP<sub>2</sub> = hyperglycémie post prandiale, 2 valeurs anormales

#### D. Objectif et design de l'étude

L'objectif de cette l'étude est **d'évaluer les caractéristiques maternelles et les issues des grossesses des patientes avec un DG tardif en fonction de leur statut glycémique au moment du diagnostic.**

Le critère de jugement principal était d'analyser **le risque de naissance d'un enfant LGA en fonction des sous-groupes glycémiques** définis après réalisation d'une HGPO.

#### *Design de l'étude :*

Pour cela, nous avons recueilli et analysé de manière rétrospective les données des patientes suivies pour un DG tardif au Centre Hospitalier Universitaire de Lille entre février 2011 et décembre 2020.

Seules les patientes avec un DG tardif, diagnostiqué après 24 SA suite à une HGPO, ont été incluses. Celles-ci devraient présenter au moins un facteur de risque de DG parmi :  $IMC \geq 25$ ,  $\text{âge} \geq 35$  ans, un antécédent familial au premier degré de diabète, un antécédent personnel de macrosomie ou de DG.

Les patientes ont ensuite été réparties en 4 groupes glycémiques :

1. Hyperglycémie à jeun isolée (FM) ;
2. Une seule glycémie postprandiale élevée et GAJ normale (1PM) ;
3. Deux valeurs postprandiales élevées et GAJ normale (2PM) ;
4. Hyperglycémie à jeun et une/deux valeur postprandiales élevées (FM + PM).

Les patientes diagnostiquées avant 24 SA, les patientes avec des valeurs glycémiques manquantes et les patientes sans facteurs de risque de DG ont été exclues. Nous avons également exclu les autres types de diabète, les patientes ayant accouché dans une autre maternité, les grossesses gémellaires, les FCS, les MFIU et les IVG.

Les données démographiques, métaboliques, obstétricales et néonatales ont été recueillies à partir du dossier médical. Toutes les patientes ont bénéficié du même suivi diabétologique et obstétrical dans notre maternité de niveau III. Les prises en charge étaient décidées en accord avec les recommandations du CNGOF et de la SFD.

**L'ensemble des résultats est rapporté dans l'article scientifique ci-joint :**

### III) ARTICLE

**Impact of the Glycemic Patterns during the Oral Glucose Tolerance  
Test on Maternal-Fetal Morbidity in Gestational Diabetes Patients**

## INTRODUCTION

Gestational diabetes mellitus (GDM) is defined as a glucose intolerance resulting in various degrees of hyperglycemia, with onset exclusively during pregnancy (1). GDM is to be differentiated from other types of diabetes, considered pregestational diabetes that may be discovered during gestation. This latter category is known as “Diabetes in Pregnancy” (DIP) (3).

GDM is associated with higher risk for adverse maternal and perinatal outcomes, such as macrosomia, shoulder dystocia, preterm birth, preeclampsia, cesarian delivery, NICU transfer or neonatal acidosis (6). The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes (HAPO) study (7) demonstrated a linear association between maternal blood glucose levels and the occurrence of maternal-fetal complications and provided the basis for the IADPSG recommendations (8). It has recently been demonstrated that maternal and perinatal complications occur even for moderate hyperglycemia (25,26,30) and that well conducted treatment may prevent adverse pregnancy outcomes in this milder GDM population (21,28).

An entity called “mild Gestational Diabetes Mellitus” (mGDM) has been created in order to characterize patients with lower glycemic values, that are different in today’s literature depending on the criteria used for each diagnosis. Some publications consider mGDM as a form of GDM with glucose levels lower than the glycemic criteria for treatment. A recent meta-analysis (25) showed that untreated women with lower glucose levels, that can be classified as mGDM, presented a higher likelihood of adverse pregnancy outcomes, regardless of whether they were diagnosed with the IADPSG recommendations or with different guidelines, such as the Carpenter and Coustan Criteria (27).

The controversies surrounding late-onset GDM diagnosis could be explained by the fact that maternal and perinatal outcomes in GDM pregnancies have a heterogeneous incidence depending on studies. This phenomenon may occur because patients' glucose response after an OGTT differs depending on women's ethnicity (24). Another possible explanation is that pregnancy complications may be different depending on the OGTT glycemic subtype. It has been demonstrated that maternal-fetal complications vary depending on whether fasting or postprandial plasma glucose levels are elevated (36,41,46).

It would seem that especially macrosomia, which is often considered to be the main therapeutic challenge in GDM treatment, might be more often associated with elevated FPG (22,36,41). In a large Chinese cohort of treated women with GDM as well as women with high levels of plasma glucose that did not meet the GDM criteria, it was shown that patients with fasting hyperglycemia had a higher risk of LGA neonates than women with postprandial hyperglycemia, and that insulin therapy did not contribute to risk reduction (35). A recent French study published by Cosson et al. reported similar findings concerning the residual risk of LGA, which persisted in the subgroups of treated patients that had fasting hyperglycemia (36). However, a different study published by the same authors found no residual risk of LGA in women treated for GDM (37).

These findings might suggest the existence of different patient phenotypes depending on their OGTT response. More studies are necessary in order to further investigate and understand these differences. Since GDM is mainly treated as a homogenous disease, the new insights might change the way this pathology is managed. In

particular, a more personalized, patient-oriented medical care could be offered to women.

Therefore, the purpose of this study is to evaluate the maternal characteristics and pregnancy outcomes of patients with late-onset GDM according to their glycemic status at the time of diagnosis and to assess LGA risk in this population.

## **RESEARCH DESIGN AND METHODS**

This single-center, retrospective, observational study took place at the University Hospital of Lille, France, and was based on data extracted from electronic and paper medical records. We collected the metabolic and obstetrical data that are routinely completed during the pregnancy and delivery of every woman giving birth, as well as specific metabolic data that concerns only women diagnosed with GDM. As specified by French law, patients are informed that hospital-care related data may be used for research purposes, unless the patient is opposed to such use. The data were analyzed anonymously and the database was declared to the French Committee for computerized data (CNIL). In this observational cohort study, we analyzed all pregnancies of women diagnosed with GDM between February 2011 and December 2020. Only patients with late-onset GDM, diagnosed after 24 weeks of gestation, after performing a standard 75 g 2 hours OGTT, were included into the final analysis.

The included patients had at least one risk factor of GDM: maternal age above 35 years, BMI greater or equal to 25 kg/m<sup>2</sup>, personal history of GDM or macrosomia, family history of type 2 diabetes. The GDM diagnosis was established according to the



IADPSG criteria. All the patients had an initial GDM screening during the first trimester of pregnancy, that consisted in dosing the fasting plasma glucose level. For our study population, the measurement had to be non-pathological, thus  $< 0.92$  g/L (5.1 mmol/L). After the non-pathological initial screening, a 75 g 2 hours OGTT was performed after 24 WG and the following criteria were used to define the diagnosis of GDM: fasting plasma glucose  $\geq 0.92$  g/L (5.1 mmol/L) and/or 1h plasma glucose  $\geq 1.80$  g/L (10 mmol/L) and/or 2h plasma glucose  $\geq 1.53$  g/L (8.5 mmol/L).

The exclusion criteria were: patients diagnosed before 24 WG, maternal age under 18 years, early or late miscarriage, abortion, twin pregnancy, fasting plasma glucose  $\geq 1.26$  g/L (6.93 mmol/L), 2h plasma glucose  $\geq 2$  g/L (11 mmol/L), an HbA1c dosage over 6.5% and all other types of diabetes mellitus, including type 1 diabetes, type 2 diabetes pre-existent to the ongoing pregnancy, monogenic or secondary diabetes. Patients missing OGTT term or OGTT glucose values were also excluded from the final analysis.

In our study, patients were divided into 4 groups, based on their OGTT glycemc profile. Therefore, the first group (FM) of patients included women that had an isolated modified FPG level ( $\geq 0.92$  g/L / 5.1 mmol/l) and normal PPG; the second group (1PM) included women that had an isolated abnormal 1h ( $\geq 1.80$  g/L / 10 mmol/l) or 2h ( $\geq 1.53$  g/L / 8.5 mmol/l) PPG level and normal FPG; the third group (2PM) had women with two modified 1h ( $\geq 1.80$  g/L / 10 mmol/l) and 2h ( $\geq 1.53$  g/L / 8.5 mmol/l) PPG levels and normal FPG; the fourth group (FM + PM) of patients consisted in women with abnormal FPG and at least one modified postprandial value.

### **Data collection**

Data concerning maternal demographics, metabolic and obstetrical examinations and the presence of complications were collected.

Once the GDM diagnosis confirmed, the patients received an appointment for an initial medical consultation in our ambulatory hospitalization unit. Explanations regarding dietary measures and preventive hygiene were provided and the patients received specific glycemic targets: fasting capillary glucose levels  $\leq 0.95$  g/L (5.2 mmol/l) and two-hour postprandial capillary glucose levels  $\leq 1.20$  g/L (6.6 mmol/l). Women performed Self-Monitoring of Blood Glucose (SMBG) at home 6 times a day (fasting, before and after every meal) and the results were gathered and analyzed by a specialized nurse, either on the MyDiabby software platform or during a biweekly phone call. Insulin treatment was initiated when the glycemic objectives weren't achieved despite 7-10 days of well-conducted dietary adjustments and increased physical activity. The patients received either short-acting insulin analogues before meals and/or long/intermediate-acting insulin analogues 1 to 2 times a day.

The diabetic and obstetrical follow-ups were consistent with the French guidelines.

Maternal characteristics such as age, height, body weight, BMI (calculated as Weight / (Height\*Height) in kg/m<sup>2</sup>), parity, history of macrosomia, GDM risk factors, gestational age at GDM diagnosis, plasma glucose levels, type of treatment (dietary adjustments or insulin), gestational age at the start of treatment were collected. HbA1C was measured at the first medical consultation.

Obstetrical outcomes such as delivery term, initiation of labor (spontaneous or induced), type of delivery (vaginal birth or caesarian section), necessity of assisted

birth, newborn sex and birth weight (in grams) were assessed. We defined macrosomia as a birth weight superior or equal to 4000 grams, LGA (“Large for Gestational Age”) as a gestational age-specific birth weight  $> 90^{\text{th}}$  centile and SGA (“Small for Gestational Age”) as a gestational age-specific birth weight  $< 10^{\text{th}}$  centile. Both LGA and SGA data were calculated according to the AUDIPOG formula, which includes the delivery term, sex and birth weight.

Maternal, obstetrical and neonatal complications included shoulder dystocia (defined as difficult fetal extraction after the exit of the head, due to a shoulder blockage above the superior strait), preterm birth (defined as delivery prior to 37 weeks of gestation), preeclampsia (defined as an association of systolic blood pressure  $> 140$  mmHg or diastolic blood pressure  $> 90$  mmHg with proteinuria  $\geq 300$  mg/24 hours after 20 WG), Apgar score at 1 and 5 minutes, umbilical cord blood gas analysis and hospitalization in the neonatal intensive care unit (NICU). Abnormal Apgar score was defined as a score lower than 7 and arterial pH was pathological if lower than 7.15. We distinguished between respiratory distress syndrome, in utero growth restriction and other pathologies as admission criteria in the NICU.

### **Statistical analysis:**

Quantitative variables were tested for normal distribution using the Shapiro-Wilk Test and were written as averages with standard deviations or medians with interquartile ranges. Qualitative variables were written as counts or percentages and differences between groups were tested using Fisher’s Exact test. Z-tests with Bonferroni

correction were used in order to further detail the results obtained in the contingency tables.

Quantitative independent variables with non-parametric distribution were tested between groups using Mann-Whitney U/Kruskal-Wallis H tests. Post-hoc Dunn-Bonferroni tests were used to further detail the results obtained from testing the quantitative independent variables.

Univariable and multivariable logistic regression models were used to predict the odds of having LGA using clinical parameters and glycemetic profiles. The models were tested for significance, goodness-of-fit and assumption of linearity for validation and the performance of the prediction was written as odds ratios with 95% confidence intervals for each variable. All the data from the study was analyzed using IBM SPSS Statistics 25.

## RESULTS

Of the 5919 patients eligible for analysis, 2173 were included into the study (39.40%). The 3088 patients diagnosed with early-onset GDM, the 406 patients with no GDM risk factors as well as 252 patients with missing data were excluded from the final analysis. All included women were diagnosed with late-onset GDM after 24 weeks of gestation, received a 75g OGTT according to the IADPSG recommendations and presented at least one GDM risk factor. The FM group included 774 patients, the 1PM group had 690 patients, the 2PM group included 243 patients and the group FM + PM had 466 patients (**Figure 1**).

### **Maternal characteristics**

Data from **Table I** show the maternal characteristics of the analyzed patients.

Patients in the FM group were significantly younger than patients in the 1PM group ( $p=0.009$ ) and the 2PM group ( $p=0.033$ ), without significant differences with the group FM + PM.

Patients in the group FM + PM had a significantly higher rate of personal GDM history compared to the group FM ( $p<0.001$ ), whereas no significant differences regarding GDM history were found between the other groups. The group FM had significantly higher rates of personal history of macrosomia compared to the group 2PM ( $p=0.019$ ), without any differences in the rest of the populations.

There was no significant difference between the groups concerning family history of diabetes or gestational age at GDM diagnosis.

Regarding parity, there were significantly more multiparous women in the FM and FM + PM groups compared to the 2PM group ( $p < 0.001$ ), without any significant difference with the 1PM group.

Women in the FM group (median = 27.6 kg/m<sup>2</sup>, IQR = 24.18-32) or FM + PM group (median = 28 kg/m<sup>2</sup>, IQR = 25-32.46) had a significantly higher BMI than patients in the 1PM group ( $p < 0.001$ ) or the 2PM group ( $p < 0.001$ ). There was no statistically significant difference for BMI between the 1PM and 2PM groups, or between the FM and FM + PM groups.

Concerning plasma glucose levels, patients in the FM + PM group had a significantly higher FPG than women in the FM group ( $p = 0.001$ ). The lowest values of the 1-hour postprandial plasma glucose were found in the FM group, followed by the 1PM group, then the FM + PM group and finally the 2PM group. The results were statistically significant between each 2 to 2 analyses ( $p < 0.001$ ). The FM group had the lowest 2h PPG, followed by the 1PM group, the FM + PM group and the 2PM group, with significant results between each sub-population ( $p < 0.001$ ).

Concerning HbA1c, there were statistically higher values of HbA1c in the group FM compared to the groups 1PM and 2PM ( $p < 0.001$ ). There was no significant difference in HbA1c between the groups 1PM and 2PM. The highest values of HbA1c were, as expected, in the group FM + PM, that had a significantly higher mean HbA1c compared to the group FM and to the 1PM and 2PM populations ( $p < 0.001$ ).

The frequency of insulin treatment for the whole population was 25.2%. Patients in the FM group had a significantly higher percentage of insulin treatment compared to the

groups 1PM and 2PM ( $p < 0.001$ ). The group FM + PM had, as expected, the highest values of insulin treatment, which were significantly higher compared to all other groups. No significant difference was found between the groups 1PM and 2PM regarding insulin administration.

The median gestational age at treatment was non-significant between the 4 groups.

### **Maternal and fetal adverse pregnancy outcomes**

Maternal then fetal adverse pregnancy outcomes are presented in **Table II**.

There was no statistically significant difference regarding gestational age at birth. Pre-eclampsia and prematurity frequencies were similar in all four categories.

Concerning LGA newborns according to the AUDIPOG formula, differences between profiles were significant. LGA babies were significantly more frequent in the FM group (16.7%) compared to the 1PM group (11.6%) ( $p = 0.001$ ), but no significant difference was found between the groups FM and 2PM or the groups 1PM and 2PM. The FM + PM group had significantly higher rates of LGA compared to the 1PM group ( $p = 0.001$ ), but not compared to the FM or 2PM groups.

Concerning obstetrical outcomes, vaginal delivery with spontaneous labor was more frequent in the 1PM group or the 2PM group compared to the FM or FM + PM groups ( $p < 0.001$ ), while induced labor was more frequent in the FM group or FM + PM group than the 1PM or 2PM groups ( $p < 0.01$ ). There were no significant differences between C-sections or instrumental delivery frequencies between the 4 groups.

Regarding fetal outcomes, in total, 2.6% of the born babies were transferred to the NICU unit. NICU transfer was more frequent in the 1PM group (4.2%) than the FM group (1.8%) ( $p=0.028$ ) or the 2PM group (1.7%) ( $p=0.02$ ). There was no statistical significance for NICU transfers between the other groups. Regarding NICU admissions reasons, 24.6% were for respiratory distress, 35.1% for intrauterine growth restriction and 40.4% for other reasons, differences between profiles being non-significant.

There was no statistical significance between the groups concerning shoulder dystocia, fetal arrhythmias, pathological APGAR score or neonatal acidosis.

### **Maternal parameters and glycemic status in relationship with the presence of LGA**

Data from **Table III** show comparison of maternal parameters according to the existence of LGA.

LGA newborns were significantly more often associated with mothers that had a higher BMI ( $p<0.001$ ), that were multiparous (75.7% vs. 61.8%,  $p<0.001$ ) and had medical history of LGA (29.1% vs. 8.1%,  $p<0.001$ ).

Age ( $p=0.487$ ), family history of DM ( $p=0.668$ ), medical history of GDM ( $p=0.073$ ) or the existence of insulin treatment ( $p=0.439$ ) were not significantly different between patients with or without LGA newborns.



**Predicting factors of LGA using clinical parameters and glycemc profiles**

Data from **Table IV** show the logistic regression models used for predicting LGA using glycemc profiles and clinical parameters.

In **univariate models**, BMI ( $p<0.001$ ), multiparity ( $p<0.001$ ), medical history of LGA ( $p<0.001$ ) and glycemc profiles ( $p=0.006/p=0.006$ ) are significant predictors of LGA. Age ( $p=0.487$ ), family history of DM ( $p=0.668$ ), medical history of GDM ( $p=0.073$ ) or existence of insulin treatment ( $p=0.439$ ) are not significantly different between patients with or without LGA newborns.

When considering patients in the 1PM group as the reference category, the FM group has an increased odds of LGA by 1.52 times (95% C.I.:1.12-2.07) ( $p=0.006$ ) and the FM+PM group has an increased odds of LGA by 1.60 times (95% C.I.:1.14-2.25) ( $p=0.006$ ). The OR was not significant for the 2PM group.

In the **multivariate model**, BMI ( $p=0.007$ ), multiparity ( $p=0.034$ ) and medical history of LGA ( $p<0.001$ ) remain significant and independent predictors of LGA.

After adjustment on the other predicting factors, the FM group loses its statistical significance for LGA (OR 1.32 (95% C.I.: 0.95-1.81)) ( $p=0.088$ ), even if there is a tendency towards significance. The FM+PM group has significantly increased odds of LGA by 1.46 times (95% C.I.:1.02-2.09) ( $p=0.037$ ) after adjustment.

## DISCUSSION

The purpose of our study was to assess the risk of LGA births depending on glycemic subtypes and evaluate maternal profiles and pregnancy outcomes in a treated cohort, according to international guidelines.

Concerning maternal characteristics, our study found that women with modified FPG are younger, more often multiparous and have higher BMIs compared to women with isolated postprandial hyperglycemia. Similarly to our study, higher BMI seems to be more frequently associated with maternal fasting hyperglycemia in several publications (22,45). In our cohort, women with two abnormal PPG values were more often nulliparous. Balke et al. similarly revealed a higher number of nulliparous patients in their abnormal PPG population (41), these findings suggesting a possible association between abnormal PPG values and nulliparity. Comparably to Balke et al., we revealed that patients with combined fasting and postprandial hyperglycemia had higher 1-h and 2-h glycemic values in contrast with women with one isolated modified PPG. HbA1c values were also higher in patients with modified isolated or combined FPG levels compared to women with pathological PPG values.

In this large cohort of patients with treated late-onset GDM, we found significant differences between OGTT glycemic subtypes and pregnancy outcomes. Most notably, our study demonstrated that women with elevated FPG and at least one modified PPG had a significantly increased risk of having a LGA newborn, compared to women with only one elevated PPG. The results remained significant after adjustment on insulin treatment, maternal age, BMI, family history of DM, personal history of GDM or macrosomia and multiparity. In univariate models, patients with an

isolated modified FPG presented increased risk of LGA compared to women with one elevated PPG, but the statistical significance was lost after adjustment on confounding factors.

In today's literature, several studies evaluated the residual risk of LGA in cohorts of treated GDM patients and the outcomes remain debatable (35–37). The results are different between the studied populations, despite the fact that the GDM patients were all treated according to the same guidelines. Li et al. recently evaluated the residual risk association between hyperglycemia and adverse-related outcomes (LGA infant, cesarean section, preterm delivery) after a glycemia-controlling intervention (35). These authors concluded that there was a residual risk association with fasting hyperglycemia and LGA newborns despite seemingly appropriate glycemic control.

In another cohort of 831 treated GDM patients, Papachatzopoulou et al. found an increased risk of LGA in patients with elevated maternal FPG levels (40). Balke et al. (41) and Wu et al. (45) demonstrated that LGA and macrosomia were more frequently associated with patients with isolated elevated FPG but also combined FPG and PPG abnormalities, despite a higher number of insulin-treated patients in this categories.

In contrast, Kalok et al. (42), in a cohort of 1105 treated GDM patients, and Rodrigo et al. (43), in another cohort of 654 treated GDM women, did not find any significant differences for macrosomia or LGA births in their population. However, these discrepancies might be explained by the fact that both studies had different OGTT diagnostic criteria compared to our cohort. In Kalok et al.'s study, the diagnostic OGTT was performed according to the NICE criteria for the entire cohort, whereas Rodrigo et al. used the Australian Diabetes in Pregnancy Society (ADPS) criteria for half of its population. An Austrian study analyzing 194 treated GDM patients did not confirm a

higher likelihood of LGA infants in their cohort, but perhaps the smaller size of their population might explain these results (39).

More recently, in a French study following the IAPDSG guidelines, Cosson et al. showed that the risk of LGA infant in a population of 655 treated GDM patients was globally similar to that of 6536 women with high levels of plasma glucose irrespective of GDM diagnosis by elevated FPG, 1h-PG or 2h-PG values, suggesting that hyperglycemia medical care in this cohort protects against the LGA outcome (37). Therefore, a residual risk of LGA in women treated for GDM was not observed in this study. However, a more recent publication of the same authors analyzing a French cohort of 1395 GDM patients and 112 DIP women, all treated according to the IADPSG guidelines, demonstrated that the LGA likelihood was significantly higher in the isolated or combined elevated FPG groups compared to a non GDM population, despite seemingly well conducted treatment (36). The inclusion of DIP patients in this cohort might contribute to these results.

In our large GDM cohort that received the same medical care, we confirmed that, even with a higher percentage of insulin-therapy in the group FM + PM compared to the other groups, there is a residual risk of LGA in the case of an elevated fasting glycemia and at least one elevated post-load value.

Regarding the other fetal characteristics and obstetrical outcomes in our study, while women with fasting hyperglycemia and postprandial modified glucose had a higher likelihood of having a LGA infant, they did not have additional obstetrical complications such as emergency cesarean section, except for induced labor, which could be explained by the higher number of LGA in this population. On the other hand, we found

that women with 1 abnormal postprandial glucose value were associated with more NICU transfers. Cosson et al. revealed that abnormal PPG, whether isolated or combined with abnormal FPG, was associated with a higher risk of preterm delivery and NICU admissions (36). Black et al. also found higher rates of preterm birth and preeclampsia in the modified PPG group (22), but these parameters did not differ significantly in our population. It is to be noted that the risk of adverse events in Cosson et al.'s and Black et al.'s populations was calculated compared to healthy controls, which might explain the different results between our cohorts. Moreover, Black et al. analyzed a population of untreated mGDM patients.

Concerning GDM treatment, we demonstrated that patients with fasting hyperglycemia required insulin injections more often than patients with isolated postprandial hyperglycemia. These findings are consistent with other studies which proved that insulin treatment was more frequently initiated in the abnormal FPG isolated or combined groups (36,40–43) as well as studies which demonstrated that insulin treatment increases with a higher number of abnormal OGTT values (44).

The findings of our study suggest that a residual risk of LGA might exist in our combined fasting and postprandial hyperglycemia group, despite the fact that the percentage of insulin treatment in this population was 40.6%. Li et al. had demonstrated a residual risk of LGA in a treated GDM population that had a percentage of insulin treatment of 1.7% (35). In contrast, Cosson and al. did not find a residual risk of LGA in women treated for GDM with a 20% percentage of insulin treatment (37). These latter authors initially hypothesized that the results in Li et al.'s study might be explained by the fact that the Chinese cohort was insufficiently treated, which is not applicable in our population. A more recent publication of Cosson et al. demonstrated

that the residual risk of LGA persisted in their isolated and combined fasting hyperglycemia populations, that received 29.7% and 52.8% of insulin therapy, respectively (36).

These findings might suggest the existence of a synergetic relationship between fasting and postprandial glycemia as well as the possible impact of another factor on birthweight outcomes, such as obesity rates.

Some elements of physiopathology can be provided in order to better understand these results. Uvena-Celebrezze et al. established a correlation between fasting maternal hyperglycemia and increase in neonatal fat mass, which could further explain the associations between elevated FPG and higher birth weight (47). Studies also demonstrated a positive correlation between maternal fasting blood glucose and newborn's fetal subcutaneous mass (48). It has been reported that fasting hyperglycemia is characterized by higher hepatic insulin resistance and impaired basal insulin secretion, while postprandial hyperglycemia is mostly characterized by higher muscle insulin resistance and impaired stimulated insulin secretion (49). Additionally, it would seem that the homeostatic model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) is higher in women with fasting hyperglycemia compared to post-load hyperglycemia, further suggesting the existence of more elevated rates of insulin-resistance in this population (36). Higher BMIs seem to be more frequently encountered the abnormal FPG cohorts (39,41) and obesity is a known independent risk factor of insulin resistance (50), so a synergy between these factors might further explain the LGA outcomes.

Our study has several strengths including the same inclusion criteria and adjustment for confounder factors, the medical evaluation provided by the same multidisciplinary professionals since the beginning of the cohort and data on other GDM-related outcomes other than LGA infant. This is, to our knowledge, the first study to provide insight on the adjusted risk of LGA in patients with elevated FPG compared to a treated group of one abnormal PPG. However, some weaknesses are to be noted. Firstly, the retrospective design of this study resulted in some missing data, especially during the COVID-19 pandemic. Secondly, a limitation of this study is the absence of healthy controls, that could have provided even more insight in understanding the different pathological glucose response patterns. Thirdly, our cohort could benefit from some additional maternal data, such as the percentage of smokers, the patients' ethnicity and data concerning glucose protocols and glucose control during the pregnancies.

## **CONCLUSION**

We observed significant differences between late-onset GDM glycemic profiles in terms of maternal characteristics and we were able to identify subtypes that were at higher risk for certain maternal-fetal complications.

Our study demonstrated that women with combined fasting and postprandial hyperglycemia present a higher risk of LGA newborns compared to women with modified PPG, despite having higher rates of insulin treatment. Additionally, women with pathological FPG had higher BMIs and required more insulin therapy, while patients with abnormal PPG had offspring with an increased risk of NICU transfer and were more often nulliparous.

In conclusion, our research advocates that late-onset GDM patients present different phenotypes depending on their OGTT glucose profiles. Therefore, a personalized, patient-oriented medical approach might be beneficial in order to better treat and prevent adverse pregnancy outcomes in this population. Prospective studies that take into account maternal risk factors depending on their glycemic subtype and that propose tailored prenatal care will be needed.



## IV) ANNEXES

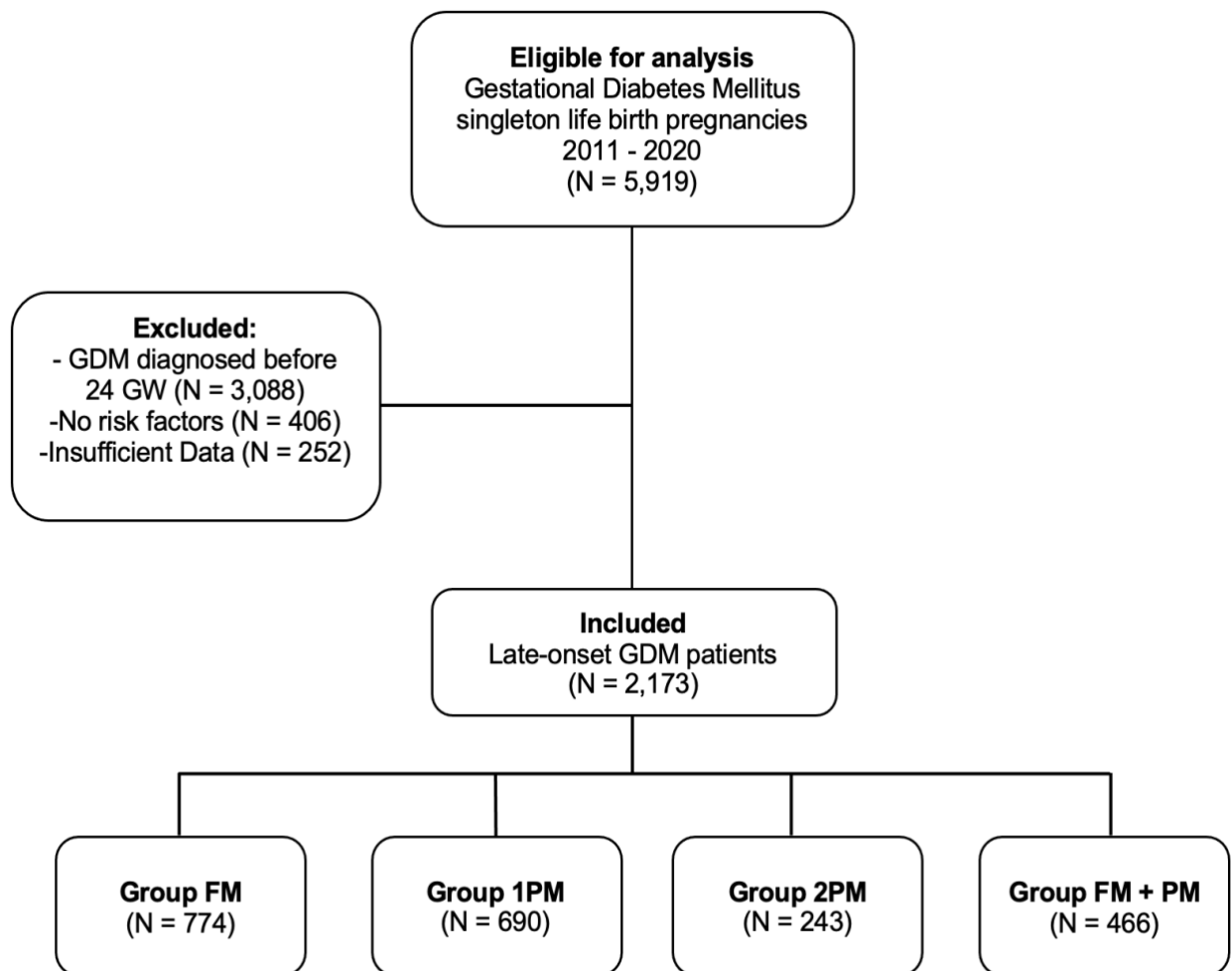
### **Figures:**

- Figure 1: Flow Chart

### **Tables:**

- Table I: Maternal characteristics
- Table II: Fetal characteristics and complications
- Table III: Comparison of maternal parameters according to the existence of LGA
- Table IV: Logistic regression models used for predicting LGA using glycaemia profiles and clinical parameters

**Figure 1**



**Figure 1: Patients' enrollment flow-chart**

Table I. Maternal characteristics

Parameter/Glycemia profiles	FM	1PM	2PM	FM+PM	p
Number of patients, % (N = 2173)	774 (35.6%)	690 (31.8%)	243 (11.2%)	466 (21.4%)	-
Age (IQR)	32 <sup>**#</sup> (27-36)	33 <sup>**</sup> (29-36)	33 <sup>#</sup> (28-37)	32 (28-36)	<b>0.004</b>
DM – Family history (Nr., %)	371 (48.1%)	333 (48.3%)	123 (50.6%)	257 (55.2%)	0.075
GDM – Medical history (Nr., %)	104 <sup>††††</sup> (13.4%)	114 (16.5%)	49 (20.2%)	105 <sup>††††</sup> (22.5%)	<b>&lt;0.001</b>
Macro – Medical history (Nr., %)	105 <sup>#</sup> (13.6%)	66 (9.6%)	18 <sup>#</sup> (7.4%)	55 (11.8%)	<b>0.019</b>
Parity (Multiparity) (Nr., %)	525 <sup>###</sup> (67.8%)	428 (62%)	129 <sup>####+</sup> (53.1%)	309 <sup>+++</sup> (66.3%)	<b>&lt;0.001</b>
BMI (IQR)	27.6 <sup>#####</sup> (24.18-32)	25.31 <sup>***§§§</sup> (22-28.9)	25.4 <sup>####+</sup> (21.5-29)	28 <sup>+++§§§</sup> (25-32.45)	<b>&lt;0.001</b>
GA – Diagnosis (IQR)	27 (25-28)	27 (25-28)	27 (25-28)	27 (25-28)	0.315
FPG (IQR)	0.95 <sup>#####††††</sup> (0.93-0.98)	0.83 <sup>***§§§</sup> (0.79-0.87)	0.83 <sup>####+</sup> (0.80-0.88)	0.97 <sup>§§§††††††††</sup> (0.94-1.01)	<b>&lt;0.001</b>
1-h-PG (IQR)	1.42 <sup>#####††††</sup> (1.25-1.60)	1.74 <sup>†††***§§§</sup> (1.55-1.85)	1.93 <sup>†††####+</sup> (1.87-2.03)	1.89 <sup>+++§§§†††††</sup> (1.76-2.03)	<b>&lt;0.001</b>
2-h-PG (IQR)	1.21 <sup>#####††††</sup> (1.06-1.32)	1.55 <sup>†††***§§§</sup> (1.37-1.63)	1.70 <sup>†††####+</sup> (1.60-1.83)	1.59 <sup>+++§§§†††††</sup> (1.43-1.73)	<b>&lt;0.001</b>
HbA1c (IQR)	5.2 <sup>#####††††</sup> (5-5.5)	5.1 <sup>***§§§</sup> (4.9-5.3)	5.1 <sup>####+</sup> (4.9-5.3)	5.4 <sup>†††§§§†††††</sup> (5.1-5.6)	<b>&lt;0.001</b>
Insulin treatment (Nr., %)	204 <sup>#####††††</sup> (26.4%)	111 <sup>***§§§</sup> (16.1%)	43 <sup>####+</sup> (17.7%)	189 <sup>†††§§§†††††</sup> (40.6%)	<b>&lt;0.001</b>
GA - Treatment (IQR)	33 (31-34)	33 (31-35)	33 (31-34)	32 (30-35)	0.542

## Legend of 2 to 2 comparisons:

FM vs 1PM	FM vs 2 PM	FM vs FM + PM	FM + PM vs 1 PM	FM + PM vs 2PM	1 PM vs 2 PM
* p<0.05	# p<0.05	† p<0.05	§ p<0.05	† p < 0.05	‡ p < 0.05
**p<0.01	## p<0.01	†† p<0.01	§§ p<0.01	†† p < 0.01	‡‡ p < 0.01
***p<0.001	### p<0.001	††† p<0.001	§§§ p<0.001	††† p < 0.001	‡‡‡ p < 0.001

1PM = Patients with modified 1-h-PG or 2-h-PG, 2PM= Patients with both modified 1-h-PG and 2-h-PG, FM = Patients with modified FPG, FM+PM = Patients with modified FPG and modification of 1-h-PG and/or 2-h-PG, IQR = interquartile range, DM = Diabetes mellitus, GDM = Gestational diabetes mellitus, Macro = macrosomie, BMI = Body Mass Index, GA = Gestational Age, FPG = Fasting plasma glucose, 1-h/2-h PG = 1-hour/2-hour postprandial plasma glucose

Table II. Maternal and fetal adverse pregnancy outcomes

Parameter/Glycemic profiles	FM	1PM	2PM	FM+PM	p
GA - Birth (IQR)	39 (38.75-40)	39 (38-40)	39 (39-40)	39 (38-40)	0.194
Pre-eclampsia (Nr., %)	24 (3.1%)	21 (3%)	5 (2.1%)	6 (1.3%)	0.170
Prematurity (Nr., %)	24 (3.1%)	36 (5.2%)	12 (4.9%)	19 (4.1%)	0.201
Macrosomia (>4000g) (Nr., %)	83 (11%)	48 <sup>†</sup> (7.1%)	18 (7.6%)	59 <sup>††</sup> (12.9%)	<b>0.005</b>
LGA (AUDIPOG) (Nr., %)	126 <sup>**</sup> (16.7%)	78 <sup>**§§</sup> (11.6%)	29 (12.3%)	80 <sup>§§</sup> (17.4%)	<b>0.010</b>
SGA (AUDIPOG) (Nr., %)	47 (6.2%)	48 (7.1%)	16 (6.8%)	25 (5.4%)	0.702
Labor induction (Nr., %)					
Absent	466 <sup>***</sup> (60.4%)	486 <sup>***§§§</sup> (70.8%)	167 <sup>#####</sup> (69.6%)	284 <sup>§§§†††</sup> (61.6%)	<b>&lt;0.001</b>
Present	246 <sup>***</sup> (31.9%)	147 <sup>***§§§</sup> (21.4%)	51 <sup>#####</sup> (21.3%)	138 <sup>§§§†††</sup> (29.9%)	
C-section (Nr., %)	228 (29.4%)	194 (28.1%)	69 (28.4%)	152 (32.6%)	0.384
Instrumental extraction (Nr.,%)	133 (17.3%)	120 (17.4%)	59 (24.5%)	75 (16.3%)	0.050
Shoulder dystocia (Nr., %)	28 (3.6%)	18 (2.6%)	2 (0.8%)	19 (4.1%)	0.053
Fetal arrhythmia (Nr., %)	274 (35.7%)	258 (37.6%)	91 (37.9%)	188 (41%)	0.331
NICU transfer (Nr., %)	14* (1.8%)	29* <sup>†</sup> (4.2%)	4 <sup>†</sup> (1.7%)	10 (2.2%)	<b>0.028</b>
Reason for transfer (Nr., %)					
Respiratory distress	3 (21.4%)	6 (20.7%)	3 (75%)	2 (20%)	0.065
Intrauterine growth restriction	7 (50%)	7 (24.1%)	0 (0%)	6 (60%)	
Other reasons	4 (28.6%)	16 (55.2%)	1 (25%)	2 (20%)	
APGAR < 7 (Nr., %)	27 (3.5%)	28 (4.1%)	12 (5%)	19 (4.2%)	0.743
Umbilical pH < 7.15 (Nr., %)	99 (14.3%)	99 (16.1%)	37 (17.4%)	78 (18.6%)	0.280

Legend of 2 to 2 comparisons:

FM vs 1PM	FM vs 2 PM	FM vs FM + PM	FM + PM vs 1 PM	FM + PM vs 2PM	1 PM vs 2 PM
* p<0.05	# p<0.05	¶ p<0.05	§ p<0.05	† p < 0.05	‡ p < 0.05
**p<0.01	## p<0.01	¶¶ p<0.01	§§ p<0.01	†† p < 0.01	‡‡ p < 0.01
***p<0.001	### p<0.001	¶¶¶ p<0.001	§§§ p<0.001	††† p < 0.001	‡‡‡ p < 0.001

1PM = Patients with modified 1-h-PG or 2-h-PG, 2PM= Patients with both modified 1-h-PG and 2-h-PG, FM = Patients with modified FPG, FM+PM = Patients with modified FPG and modification of 1-h-PG and/or 2-h-PG, IQR = interquartile range, GA = Gestational Age

**Table III. Comparison of maternal parameters according to the existence of LGA according to the AUDIPOG formula**

Parameter/LGA existence	Absent	Present	p
Age (IQR)	32 (28-36)	32 (28-36)	0.487*
BMI (IQR)	26.52 (23.1-30.48)	28.07 (24.90-32.02)	<b>&lt;0.001*</b>
Multiparity (Nr., %)	1120 (61.8%)	237 (75.7%)	<b>&lt;0.001**</b>
DM – Family history (Nr., %)	908 (50.2%)	152 (48.7%)	0.668**
Gestational DM – Medical history (Nr., %)	295 (16.3%)	64 (20.4%)	0.073**
Macrosomia – Medical history (Nr., %)	147 (8.1%)	91 (29.1%)	<b>&lt;0.001**</b>
Insulin treatment (Nr., %)	453 (25%)	85 (27.2%)	0.439**

\*Mann-Whitney U Test, \*\*Fisher's Exact Test  
LGA was calculated according to the AUDIPOG formula

**Table IV. Logistic regression models used for predicting LGA using glycaemia profiles and clinical parameters**

Parameter	Univariable models		Multivariable model	
	OR (95% C.I.)	p	OR (95% C.I.)	p
Age	0.99 (0.97-1.01)	0.550	0.98 (0.96-1.01)	0.308
BMI	1.04 (1.02-1.06)	<b>&lt;0.001</b>	1.03 (1.00-1.05)	<b>0.006</b>
Multiparity	1.92 (1.46-2.53)	<b>&lt;0.001</b>	1.40 (1.02-1.92)	<b>0.036</b>
DM – Family	0.94 (0.74-1.19)	0.630	1.00 (0.77-1.28)	1.000
Gestational DM - Family	1.32 (0.97-1.78)	0.071	1.03 (0.74-1.44)	0.830
Macrosomia - History	4.64 (3.44-6.24)	<b>&lt;0.001</b>	3.89 (2.83-5.35)	<b>&lt;0.001</b>
Insulin treatment	1.11 (0.85-1.46)	0.421	0.91 (0.68-1.22)	0.562
<b>Glycemic profiles</b>				
1PM (Reference category)	-	-	-	-
2PM	1.06 (0.67-1.68)	0.775	1.16 (0.73-1.86)	0.512
FM	1.52 (1.12-2.07)	<b>0.006</b>	1.32 (0.95-1.81)	0.088
FM+PM	1.60 (1.14-2.25)	<b>0.006</b>	1.46 (1.02-2.09)	<b>0.037</b>

## V) PERSPECTIVES

Nous avons observé des différences significatives entre les profils glycémiques des patientes avec un DG tardif en termes de caractéristiques maternelles et nous avons pu identifier des sous-types présentant un risque plus élevé pour certaines complications materno-fœtales.

Notre étude a démontré que les femmes présentant une hyperglycémie à jeun combinée avec une hyperglycémie postprandiale présentent un risque plus élevé d'enfant LGA par rapport aux femmes avec une glycémie postprandiale modifiée, malgré le fait d'avoir reçu des quantités d'insulinothérapie plus élevées.

En outre, les femmes présentant une hyperglycémie à jeun avaient un IMC plus élevé et nécessitaient davantage d'insulinothérapie, tandis que les patientes présentant une hyperglycémie postprandiale anormale étaient plus fréquemment nullipares et leurs nouveau-nés étaient transférés plus souvent en réanimation.

Ces résultats suggèrent qu'il pourrait y avoir un risque résiduel de LGA dans la population des patientes avec hyperglycémie combinée, à jeun et postprandiale, malgré l'administration d'une insulinothérapie. Ces constatations pourraient indiquer l'existence d'une synergie entre l'hyperglycémie à jeun et l'hyperglycémie postprandiale, ainsi que l'existence d'un autre facteur qui influence le poids de naissance néonatal. L'hyperglycémie maternelle à jeun pourrait être associée à des degrés plus élevés de d'insulino-résistance. De plus, il semblerait que l'obésité soit plus fréquemment associée aux femmes présentant une hyperglycémie à jeun isolée ou combinée. Ce phénotype métabolique peut être responsable d'un degré plus élevé d'hyper-insulinémie fœtale, ce qui pourrait expliquer le nombre plus élevé de nouveau-

nés LGA dans cette population. D'autres études sont nécessaires pour approfondir les implications de la résistance à l'insuline et de l'hyper-insulinémie fœtale dans ces sous-types glycémiques. Des études axées sur les protocoles glycémiques et la surveillance de la glycémie pendant la grossesse sont nécessaires. Le risque plus élevé de LGA malgré l'administration d'un traitement par insuline souligne la nécessité d'une prise en charge personnalisée du diabète gestationnel et éventuellement la nécessité d'un ajustement encore plus fin de l'insulinothérapie.

En conclusion, nos recherches montrent que les patientes atteintes de DG tardif présentent des phénotypes différents en fonction de leur profil glycémique après HGPO. Par conséquent, une approche médicale personnalisée pourrait être bénéfique pour mieux traiter et prévenir les issues défavorables de la grossesse dans cette population. Des études prospectives prenant en compte les facteurs de risque maternels en fonction de leur profil glycémique et proposant des soins prénataux adaptés seront nécessaires.

## VI) RÉFÉRENCES

1. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy: a World Health Organization Guideline. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014 Mar;**103**(3):341–63.
2. Metzger BE, Coustan DR. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. The Organizing Committee. *Diabetes Care.* 1998 Aug;21 **Suppl 2**:B161-167.
3. Hod M, Kapur A, Sacks DA, Hadar E, Agarwal M, Di Renzo GC, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* 2015 Oct;131 **Suppl 3**:S173-211.
4. Colagiuri S, Falavigna M, Agarwal MM, Boulvain M, Coetzee E, Hod M, et al. Strategies for implementing the WHO diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014 Mar;**103**(3):364–72.
5. McIntyre HD, Fuglsang J, Kampmann U, Knorr S, Ovesen P. Hyperglycemia in Pregnancy and Women's Health in the 21st Century. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Dec 15;**19**(24):16827.
6. Mirghani Dirar A, Doupis J. Gestational diabetes from A to Z. *World J Diabetes.* 2017 Dec 15;**8**(12):489–511.
7. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. *N Engl J Med.* 2008 May 8;**358**(19):1991–2002.
8. 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.
9. Zera CA, Seely EW. Controversies in Gestational Diabetes. *TouchREVIEWS Endocrinol.* 2021 Nov;**17**(2):102–7.
10. Lavery JA, Friedman AM, Keyes KM, Wright JD, Ananth CV. Gestational diabetes in the United States: temporal changes in prevalence rates between 1979 and 2010. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2017 Apr;**124**(5):804–13.
11. Gregory EC, Ely DM. Trends and Characteristics in Gestational Diabetes: United States, 2016-2020. *Natl Vital Stat Rep Cent Dis Control Prev Natl Cent Health Stat Natl Vital Stat Syst.* 2022 Jul;**71**(3):1–15.
12. 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 J Br Diabet Assoc.* 2000 Mar;**17**(3):203–8.
13. Wery E, Vambergue A, Le Goueff F, Vincent D, Deruelle P. Impact des nouveaux critères de dépistage sur la prévalence du diabète gestationnel. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2014 Apr 1;**43**(4):307–13.



14. Paulo MS, Abdo NM, Bettencourt-Silva R, Al-Rifai RH. Gestational Diabetes Mellitus in Europe: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prevalence Studies. *Front Endocrinol*. 2021;**12**:691033.
15. Vambergue A. Expert consensus on gestational diabetes mellitus. *Diabetes Metab*. 2010 Dec;**36**(6 Pt 2):511.
16. Vambergue A. [Gestational diabetes: diagnosis, short and long term management]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. 2013 May;**42**(5):893–9.
17. Barbry F, Lemaitre M, Ternynck C, Wallet H, Cazaubiel M, Labreuche J, et al. HbA1c at the time of testing for gestational diabetes identifies women at risk for pregnancy complications. *Diabetes Metab*. 2022 May;**48**(3):101313.
18. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Cheng AYY. Canadian Diabetes Association 2013 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. Introduction. *Can J Diabetes*. 2013 Apr;**37** **Suppl 1**:S1-3.
19. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018 Jan;**41**(**Suppl 1**):S13–27.
20. Sweeting A, Wong J, Murphy HR, Ross GP. A Clinical Update on Gestational Diabetes Mellitus. *Endocr Rev*. 2022 Jan 18;**43**(5):763–93.
21. 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):1339–48.
22. Black MH, Sacks DA, Xiang AH, Lawrence JM. Clinical Outcomes of Pregnancies Complicated by Mild Gestational Diabetes Mellitus Differ by Combinations of Abnormal Oral Glucose Tolerance Test Values. *Diabetes Care*. 2010 Dec;**33**(12):2524–30.
23. Crowther CA, Samuel D, McCowan LME, Edlin R, Tran T, McKinlay CJ, et al. Lower versus Higher Glycemic Criteria for Diagnosis of Gestational Diabetes. *N Engl J Med*. 2022 Aug 18;**387**(7):587–98.
24. Wong VW. Gestational diabetes mellitus in five ethnic groups: a comparison of their clinical characteristics. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2012 Mar;**29**(3):366–71.
25. Bidhendi Yarandi R, Vaismoradi M, Panahi MH, Gâre Kymre I, Behboudi-Gandevani S. Mild Gestational Diabetes and Adverse Pregnancy Outcome: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Front Med*. 2021 Jul 5;**8**:699412.
26. Landon MB, Mele L, Spong CY, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, et al. The Relationship Between Maternal Glycemia and Perinatal Outcome. *Obstet Gynecol*. 2011 Feb;**117**(2 0 1):218–24.
27. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*. 1982 Dec 1;**144**(7):768–73.
28. Behboudi-Gandevani S, Bidhendi-Yarandi R, Panahi MH, Vaismoradi M. The Effect of Mild Gestational Diabetes Mellitus Treatment on Adverse Pregnancy Outcomes: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol*. 2021 Mar 26;**12**:640004.
29. Bo S, Menato G, Gallo ML, Bardelli C, Lezo A, Signorile A, et al. Mild

- gestational hyperglycemia, the metabolic syndrome and adverse neonatal outcomes. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2004 Apr;**83**(4):335–40.
30. Crowther CA, Hague WM, Middleton PF, Baghurst PA, McPhee AJ, Tran TS, et al. The IDEAL study: investigation of dietary advice and lifestyle for women with borderline gestational diabetes: a randomised controlled trial - study protocol. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2012 Oct 9;**12**:106.
31. Lao TT, Ho LF. Perinatal morbidity and placental size in gestational impaired glucose tolerance. *J Soc Gynecol Investig*. 2001;**8**(6):347–50.
32. Li J, Leng J, Li W, Zhang C, Feng L, Wang P, et al. Roles of Insulin Resistance and Beta Cell Dysfunction in Macrosomia among Chinese Women with Gestational Diabetes Mellitus. *Prim Care Diabetes*. 2018 Dec;**12**(6):565–73.
33. Kc K, Shakya S, Zhang H. Gestational diabetes mellitus and macrosomia: a literature review. *Ann Nutr Metab*. 2015;**66 Suppl 2**:14–20.
34. Scifres CM, Feghali M, Dumont T, Althouse AD, Speer P, Caritis SN, et al. Large-for-Gestational-Age Ultrasound Diagnosis and Risk for Cesarean Delivery in Women With Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol*. 2015 Nov;**126**(5):978–86.
35. Li K, Li X, Morse AN, Fan J, Yang C, Gu C, et al. Residual risk associations between initial hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes in a large cohort including 6709 women with gestational diabetes. *Diabetes Metab*. 2022 Jan;**48**(1):101320.
36. Cosson E, Tatulashvili S, Vicaut E, Pinto S, Sal M, Nachtergaele C, et al. Glycemic status during pregnancy according to fasting and post-load glucose values: the association with adverse pregnancy outcomes. An observational study. *Diabetes Metab*. 2023 Aug **28**;101469.
37. Cosson E, Vicaut E, Tatulashvili S, Portal JJ, Nachtergaele C, Sal M, et al. Is there a residual risk of large-for-gestational-age infant related to gestational diabetes mellitus when it is treated? *Diabetes Metab*. 2022 Sep;**48**(5):101376.
38. Farrar D, Simmonds M, Bryant M, Sheldon TA, Tuffnell D, Golder S, et al. Hyperglycaemia and risk of adverse perinatal outcomes: systematic review and meta-analysis. *The BMJ*. 2016 Sep 13;**354**:i4694.
39. Kotzaeridi G, Blätter J, Eppel D, Rosicky I, Linder T, Geissler F, et al. Characteristics of gestational diabetes subtypes classified by oral glucose tolerance test values. *Eur J Clin Invest*. 2021 Sep;**51**(9):e13628.
40. Papachatzopoulou E, Chatzakis C, Lambrinouadaki I, Panoulis K, Dinas K, Vlahos N, et al. Abnormal fasting, post-load or combined glucose values on oral glucose tolerance test and pregnancy outcomes in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020 Mar;**161**:108048.
41. Balke S, Weid P, Fangmann L, Rostin P, Henrich W, Koenigbauer JT. Glucose Levels of the Oral Glucose Tolerance Test (oGTT) Can Predict Adverse Pregnancy Outcomes in Women with Gestational Diabetes (GDM). *J Clin Med*. 2023 May 27;**12**(11):3709.
42. Kalok A, Ong MY, Hasrori A, Chiang KS, Yazim F, Baharuddin S, et al. Correlation between Oral Glucose Tolerance Test Abnormalities and Adverse

Pregnancy Outcomes in Gestational Diabetes: A Cross-Sectional Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Oct;**17**(19):6990.

43. Rodrigo N, Randall D, Al-Hial FA, Pak KLM, Kim AJ, Glastras SJ. Fasting Glucose Level on the Oral Glucose Tolerance Test Is Associated with the Need for Pharmacotherapy in Gestational Diabetes Mellitus. *Nutrients*. 2023 Feb 28;**15**(5):1226.
44. Ding TT, Xiang J, Luo BR, Hu J. Relationship between the IADPSG-criteria-defined abnormal glucose values and adverse pregnancy outcomes among women having gestational diabetes mellitus: A retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Oct;**97**(43):e12920.
45. Wu Q, Chen Y, Ma H, Zhou T, Hu Y, Liang Z, et al. The heterogeneous associations between gestational weight gain and adverse pregnancy outcomes in gestational diabetes mellitus according to abnormal glucose metabolism. *Nutr Diabetes*. 2023 Jul 4;**13**:10.
46. Zawiejska A, Wender-Ozegowska E, Radzicka S, Brazert J. Maternal hyperglycemia according to IADPSG criteria as a predictor of perinatal complications in women with gestational diabetes: a retrospective observational study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014 Oct 1;**27**(15):1526–30.
47. Uvena-Celebrezze J, Fung C, Thomas AJ, Hoty A, Huston-Presley L, Amini SB, et al. Relationship of neonatal body composition to maternal glucose control in women with gestational diabetes mellitus. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. 2002 Dec;**12**(6):396–401.
48. Whitelaw A. Subcutaneous fat in newborn infants of diabetic mothers: An indication of quality of diabetic control. *Lancet Lond Engl*. 1977 Jan 1;**1**(8001):15–8.
49. Anastasiou E, Vasileiou V, Athanasiadou A, Stavrianos C, Saltiki K, Alevizaki M. Phenotypic and metabolic characteristics of women with isolated hyperglycemia in pregnancy-is the time-point important? *Diabetes Res Clin Pract*. 2010 Dec;**90**(3):333–8.
50. Benhalima K, Van Crombrugge P, Moyson C, Verhaeghe J, Vandeginste S, Verlaenen H, et al. Risk factor screening for gestational diabetes mellitus based on the 2013 WHO criteria. *Eur J Endocrinol*. 2019 Jun 1;**180**(6):353–63.

**AUTEUR(E) : Nom :** MEDRIHAN

**Prénom :** Lavinia

**Date de soutenance :** 29 septembre 2023

**Titre de la thèse :** Impact du statut glycémique lors de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale sur les caractéristiques maternelles et les issues de grossesses de patientes avec un diabète gestationnel

**Thèse - Médecine - Lille 2023**

**Cadre de classement :** *Diabétologie*

**DES :** *Endocrinologie-Diabétologie-Nutrition*

**Mots-clés :** Grossesse, Diabète Gestationnel, LGA, complications materno-fœtales

**Résumé :**

**Contexte :** Les issues materno-fœtales des grossesses marquées par un diabète gestationnel (DG) pourraient varier selon le profil glycémique lors de l'HGPO diagnostique. Notre objectif était de déterminer l'impact des anomalies glycémiques à jeun/postprandiales sur ces complications, notamment le risque de LGA lors de DG tardif.

**Matériel et Méthodes :** Les patientes avec un DG tardif ont été incluses et réparties en 4 groupes : 1. Hyperglycémie à jeun isolée (FM); 2. Une glycémie postprandiale élevée et GAJ normale (1PM); 3. Deux valeurs PP élevées et GAJ normale (2PM); 4. HAJ et une/deux valeur PP élevées (FM+PM). Un descriptif global des sous-groupes a été réalisé. Des modèles de régression logistique ont été utilisés pour prédire le risque de LGA. Les résultats ont été ajustés sur l'âge, l'IMC, le traitement, les antécédents familiaux de DT2, les antécédents personnels de DG, de macrosomie et de multiparité.

**Résultats :** 2173 patientes ont été incluses. L'IMC moyen était plus élevé dans les groupes FM et FM+PM versus 1PM et 2PM (27.6 kg/m<sup>2</sup> et 28 kg/m<sup>2</sup> vs. 25.31 kg/m<sup>2</sup> et 25.4 kg/m<sup>2</sup>, p<0.001). Les patientes multipares étaient plus nombreuses dans le groupe FM (67.8%) et FM+PM (66.3%) que dans 2PM (53.1%), p<0.001. L'HbA1c était plus élevée dans le groupe FM (5.2%) que 1PM (5.1%) et 2PM (5.1%), p<0.001, et la plus élevée dans FM+PM (5,4%, p<0.001). Les patientes insulinées étaient majoritaires dans le groupe FM+PM (40.6%, p<0.001) et FM (26.4%) vs. 1PM (16.1%) et 2PM (17.7%) p<0.001, ainsi que les enfants LGA (groupe FM (16.7%) et FM+PM (17.4%) que dans 1PM (11.6%), p=0.01). En comparaison au groupe FM (31.9%) et FM+PM (29.9%), les groupes 1PM (21.4%) et 2PM (21.3%) présentaient moins de déclenchement. Le groupe 1PM (4.2%) était associé à plus de transfert en réanimation que les groupes 2PM (1.7%) et FM (1.8%), p=0.028. Après ajustement, le groupe FM+PM présente un risque de LGA 1.46 fois (95% CI :1.02-2.09) plus élevée que le groupe 1PM.

**Conclusion :** En comparaison aux femmes avec une seule HPP, les femmes avec HAJ et HPP ont un risque supérieur de LGA. Malgré un traitement par insuline, il persiste un risque résiduel de LGA dans le groupe FM+PM. Cependant, il faut noter que les femmes avec HAJ présentent plus fréquemment des IMC élevés et des enfants LGA, alors que les femmes avec HPP sont plus fréquemment nullipares.

**Composition du Jury :**

**Président :** Professeur Damien SUBTIL

**Assesseurs :** Professeur Laurent STORME

Docteur Madleen LEMAITRE

**Directeur de thèse :** Professeur Anne VAMBERGUE