



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2023

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**INSULINOTHERAPIE DANS LE DIABETE GESTATIONNEL (DG) :
ANALYSE OBSERVATIONNELLE, RETROSPECTIVE, ET COMPARATIVE
ENTRE DG PRECOCE VERSUS DG TARDIF CHEZ 529 FEMMES.**

Présentée et soutenue publiquement le 10 Octobre 2023 à 18h
Au Pôle Formation
Par Pauline SZCZYPA

JURY

Président :

Monsieur le Professeur SUBTIL Damien

Assesseurs :

Madame le Professeur VAMBERGUE Anne

Monsieur le Professeur BAYEN Marc

Directeur de thèse :

Madame le Docteur LEMAITRE Madleen

AVERTISSEMENT

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

ABRÉVIATIONS

GAJ :	Glycémie à Jeun
CHU :	Centre Hospitalier Universitaire
APGAR :	Score : Apparence, Pouls, Grimace, Activité, Respiration
ATCD :	Antécédent
DG :	Diabète Gestationnel
FDR :	Facteurs De Risque
HTA :	Hypertension Artérielle
AUDIPOG :	Association des Utilisateurs de Dossiers Informatisés en Périnatalogie, Obstétrique et Gynécologie
HAPO :	Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes
HGPO :	Hyperglycémie Provoquée Orale à 75 grammes de Glucose
EPF :	Estimation du Poids Fœtal
SA :	Semaines d'Aménorrhée
ARCF :	Anomalie du Rythme Cardiaque Fœtal
HBA1c :	Hémoglobine Glycosylée
IMC :	Indice de Masse Corporelle
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
SFD :	Société Francophone de Diabétologie
CNGOF :	Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français
RHD :	Règles Hygiéno-diététiques
DGI :	Diabète Gestationnel Insuliné
OR :	Odds Ratio
IC :	Intervalle de Confiance
IIQ :	Intervalle Inter Quartile
LGA :	Large For Gestational Age
SGA :	Small for Gestational Age
HAS :	Haute Autorité de Santé
Kcal :	Kilocalories
MmHg :	Millimètres de Mercure

TABLE DES MATIERES

RESUME	1
I. INTRODUCTION	5
A. Définition	5
B. Épidémiologie	5
C. Physiopathologie	7
D. Dépistage du diabète gestationnel en France	8
1. Facteurs de risque	10
2. Valeurs seuils.....	11
E. Enjeux de la prise en charge : prévention des complications materno- fœtales	12
1. Complications maternelles.....	13
2. Complications fœtales	14
F. Diabète « précoce » versus « tardif »	15
G. Prise en charge thérapeutique du diabète gestationnel	16
1. Activité physique	17
2. Prise en charge diététique	17
3. L'insulinothérapie	17
H. Objectif principal de l'étude	18
I. Données existantes de la littérature	19
II. MATÉRIEL & MÉTHODES	22
A. Design de l'étude	22
B. Population d'étude	22
C. Critères d'exclusion	24
D. Données recueillies	24
E. Méthode	26
F. Prise en charge des patientes au CHU de Lille	27
G. Focus on MyDiabby ©	28
H. Analyses statistiques	29
III. RÉSULTATS	29
A. Population d'étude	29
B. Caractéristiques maternelles à l'inclusion	30
C. Test de dépistage du diabète gestationnel	33
D. Insulinothérapie dans le groupe DGI précoce vs. DGI tardif	34
E. Survenue de complications obstétricales selon le terme du dépistage positif du DGI 36	
IV. DISCUSSION	37
V. CONCLUSION	47
VI. PERSPECTIVES	47
VII. BIBLIOGRAPHIE	51

RÉSUMÉ

Contexte : Après dépistage, le diabète gestationnel (DG) se dichotomise entre DG de diagnostic précoce (avant 20 SA) versus tardif (diagnostiqué par HGPO entre 24 et 28 SA). Or, les besoins en insuline semblent diverger entre ces 2 groupes. L'objectif principal de notre étude était de comparer les schémas insuliniques en fonction du terme de dépistage.

Patients et méthode : Étude observationnelle, rétrospective menée au CHRU de Lille, entre le 1er Janvier 2019 et le 31 Décembre 2020. Seules les patientes ayant reçu de l'insuline durant leur grossesse étaient incluses (n= 573) et réparties dans deux groupes : DG précoce (n=364) vs. DG tardif (n=165). Les schémas insuliniques ont été comparés : type d'insuline, dose, terme d'initiation. La prévalence des complications materno-fœtales, notamment de la macrosomie fœtale, entre les 2 groupes a également été comparée.

Résultats : L'âge maternel moyen était de 33 ans (± 5.3), l'IMC moyen était de 29.9 kg/m² ($\pm 6.2\%$). L'HbA1c moyenne au diagnostic était de 5.2% (± 0.3). L'IMC prégestationnel et les ATCDs de DG étaient plus fréquents dans le groupe DGI précoce ($p < 0.05$). Dans le groupe DGI précoce, l'utilisation d'insuline lente seule était plus fréquente (85.9% vs. 69.5% ; $p < 0.001$). Dans le groupe DGI tardif, l'utilisation d'insuline rapide seule était plus fréquente (62.8% vs. 51.4% ; $p = 0.0015$). La dose d'insuline totale journalière à la fin de la prise en charge était significativement plus élevée dans le groupe DGI précoce (18 UI vs. 14 UI ; $p = 0.006$). Par ailleurs, seule la macrosomie selon AUDIPOG était significativement plus fréquente dans le groupe DGI précoce (16.8% vs. 9.7%, $p = 0.032$). Aucune différence n'existait concernant les autres complications materno-fœtales entre les deux groupes.

Discussion : Les femmes présentant un DGI précoce présentent plus d'ATCDs de DG et un IMC préconceptionnel plus important. Également, un recours à l'insuline lente seule est plus fréquent dans ce groupe, à l'inverse du groupe DGI tardif où l'insuline rapide est plus fréquente suggérant des mécanismes d'implication différents. Cependant, malgré une

introduction/optimisation de l'insulinothérapie précocement dans le groupe DGI précoce, celui-ci présente un risque supérieur de LGA en comparaison au DGI tardif.

Mots-clés : Diabète gestationnel, dépistage, insulinothérapie, complications materno-foetales.

ABSTRACT

Background: After screening, gestational diabetes (GDM) can be divided into early-onset GDM (diagnosed before 20 weeks' gestation) and late-onset GDM (diagnosed by OGTT between 24 and 28 weeks' gestation). Insulin requirements appear to differ between these 2 groups. The main objective of our study was to compare insulin regimens according to screening term.

Patients and method: Observational, retrospective study conducted at the Lille CHRU, between January 1, 2019 and December 31, 2020. Only patients who received insulin during pregnancy were included (n= 573) and divided into two groups: early-onset DG (n=364) vs. late-onset DG (n=165). Insulin regimens were compared: insulin type, dose, initiation term. The prevalence of maternal-fetal complications, notably fetal macrosomia, between the 2 groups was also compared.

Results: Mean maternal age was 33 years (± 5.3), mean BMI 29.9 kg/m² ($\pm 6.2\%$). Mean HbA1c at diagnosis was 5.2% (± 0.3). Pre-gestational BMI and previous history of gestational diabetes were more frequent in the early-onset GDM group ($p < 0.05$). In the early GDM group, the use of long acting insulin alone was more frequent (85.9% vs. 69.5%; $p < 0.001$). In the late GDM group, use of fast acting insulin alone was more frequent (62.8% vs. 51.4%; $p = 0.0015$). The total daily insulin dose at the end of management was significantly higher in the early GDM group (18 IU vs. 14 IU; $p = 0.006$). On the other hand, only macrosomia according to AUDIPOG was significantly more frequent in the early GDM group (16.8% vs. 9.7%, $p = 0.032$). There was no difference in other maternal-fetal complications between the two groups.

Discussion : Women with early-onset gestational diabetes had more previous gestational diabetes and a higher preconceptional BMI. Also, the use of long acting insulin alone was more frequent in this group, in contrast to the late-onset DGI group where fast acting insulin was more frequent, suggesting different mechanisms of involvement. However, despite

early introduction/optimization of insulin therapy in the early-onset DGI group, this group had a higher risk of LGA than the late-onset DGI group.

Key words: Gestational diabetes, screening, insulin therapy, maternal-fetal complications.

I. INTRODUCTION

A. Définition

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le diabète gestationnel (DG) est défini comme « 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 et l'évolution dans le post-partum » (1).

Il regroupe deux entités :

- Un trouble de tolérance glucidique (= diabète) développé au cours de la grossesse, généralement au deuxième trimestre puis disparaissant dans le post-partum. Ce trouble est associé à un risque de récurrence lors des grossesses ultérieures mais également à un risque de développer ultérieurement un diabète de type 2.
- Un diabète préexistant à la grossesse, mais méconnu jusqu'alors, qui sera, de ce fait, persistant dans le post-partum. Il s'agit en majorité, de diabète de type 2.

Les deux entités sont associées à une morbi-mortalité materno-fœtale et une prise en charge différente d'où l'importance de bien les distinguer.

B. Épidémiologie

Le DG est une problématique de santé publique grandissante d'ampleur mondiale (2). Effectivement, la prévalence du DG semble évoluer de manière parallèle à la prévalence croissante de l'obésité. On sait par ailleurs que l'IMC (Indice de Masse Corporelle) pré-gestationnel est en augmentation dans les milieux sociaux les moins favorisés alors que les grossesses sont de plus en plus tardives dans les milieux sociaux plus favorisés (3). Cela occasionne inéluctablement une augmentation des facteurs de risque de DG, notamment des paramètres comme l'âge ≥ 35 ans et l'IMC ≥ 25 kg/m². Il faut également noter qu'il existe une disparité géographique et ethnique du DG. Enfin, les nouvelles recommandations du dépistage du DG sur les facteurs de risque, en vigueur depuis 2010, ont participé à

l'augmentation de cette prévalence (4). La figure 1 illustre l'augmentation de la moyenne d'âge de survenue d'une première grossesse en France, l'augmentation de la prévalence de femmes faisant des études supérieures ainsi que l'augmentation de l'IMC maternel prégestationnel (3).

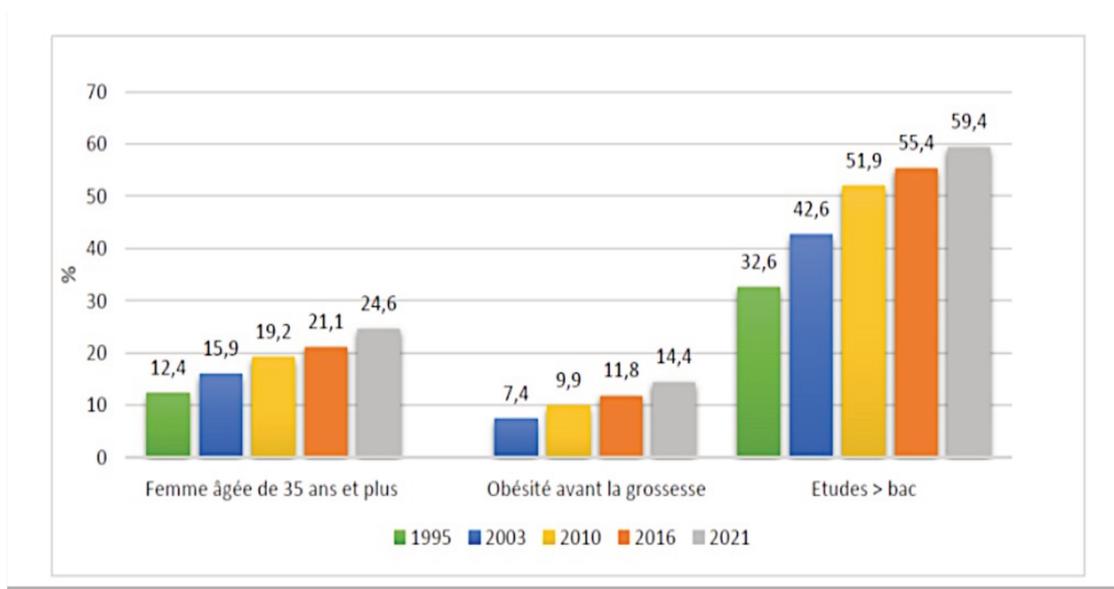


Figure 1. Prévalence des facteurs de risque de diabète gestationnel (INSERM , enquête périnatalité 2021) (3)

En effet, en 2005, le registre AUDIPOG faisait état d'une prévalence du DG de 4.5% en France (2). En 2010, la prévalence du diabète au cours de la grossesse atteignait 7.2% (5). Une étude rétrospective analysant l'évolution des grossesses en France de 2010 à 2016 a mis en évidence une augmentation significative du nombre de patientes atteintes de DG. En effet, en 2016, la prévalence du diabète était significativement plus importante par rapport à 2010 avec une prévalence de 10.8% ($p < 0.001$) (6). Cette étude a également mis en évidence une augmentation du nombre de patientes atteintes de DG traitées par insuline (1.6% en 2010 versus 3.2%, $p < 0.001$). Selon la dernière Enquête Nationale Périnatale de 2021, la prévalence du dépistage du DG est passée de 73.2% en 2016 à 76.1% en 2021. La prévalence du DG en France en 2021 atteignait quant à elle, 16.4% des femmes dépistées (3).

C. Physiopathologie

Sur le plan physiopathologique, la grossesse est marquée par l'installation progressive d'un état diabétogène causé par deux phénomènes : une insulino résistance transitoire et réversible ainsi qu'une augmentation de l'insulino sécrétion réactionnelle. Cette insulino résistance est en partie due à des modifications hormonales induites par l'hormone lactogène placentaire (HLP), la leptine, les œstrogènes, la progestérone ou encore la GH (Growth Hormone Placentaire) (7).

Le premier trimestre est marqué par une phase anabolique. La sécrétion de progestérone et d'estradiol entraîne une modification des cellules β des îlots de Langerhans induisant un hyperinsulinisme. Cela a pour effet de faire baisser les glycémies à jeun et nocturnes. À partir de 20 semaines d'aménorrhées (SA), une phase dite catabolique se met en place, avec apparition concomitante d'une insulino résistance périphérique. Cela est en partie dû aux effets des hormones placentaires (HLP) et des hormones de contre régulation glycémique (GH, cortisol, leptine). Au cours d'une grossesse physiologique, ces phénomènes sont compensés par une sécrétion d'insuline majorée par le pancréas (8).

Chez les patientes atteintes de DG, ce phénomène d'insulino sécrétion compensatoire est dépassé et insuffisant pour maintenir l'homéostasie du glucose. On note également dans le DG une exagération de l'insulino résistance. Ces phénomènes s'intensifient avec l'avancée de la grossesse. La captation tissulaire du glucose a donc tendance à diminuer. En réaction, un phénomène de glyco-génolyse se met en place (figure 2), participant également à une élévation de la glycémie.

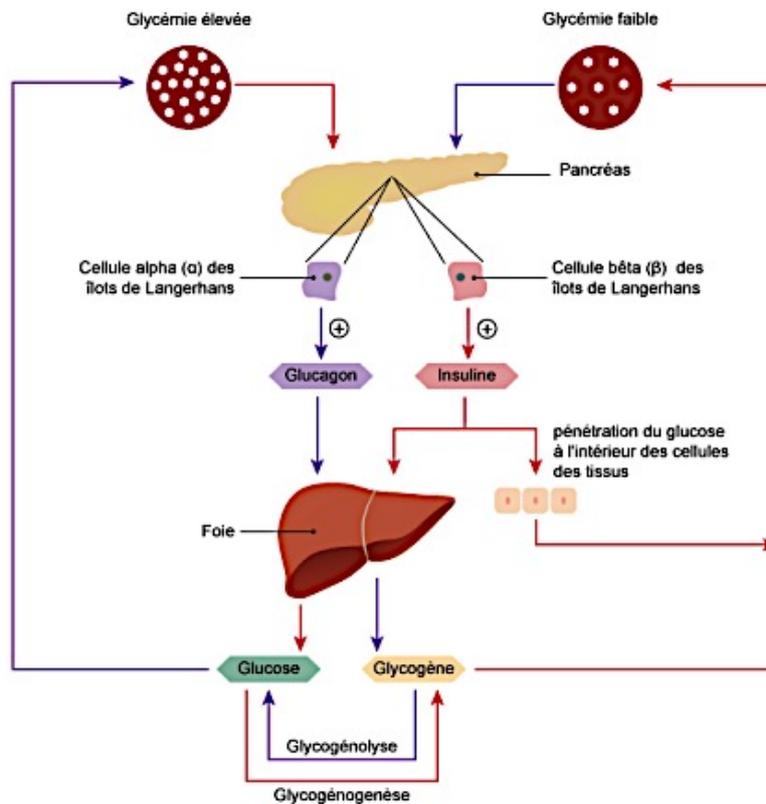


Figure 2. Physiopathologie de la régulation du glucose (9)

Le glucose est l'un des principaux nutriments traversant la barrière hémato placentaire. Vers 14 SA, le fœtus est en capacité de synthétiser sa propre insuline. C'est l'hyperinsulinisme foetal réactionnel qui serait alors responsable de la macrosomie, notamment par la stimulation de la synthèse d'hormones de croissance (IGF) (8,10).

D. Dépistage du diabète gestationnel en France

Le lien entre hyperglycémie maternelle et complications materno foetales est clairement établi (11). En 2008, l'étude HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes) a permis de définir les seuils glycémiques au-delà desquels les risques materno-foetaux devenaient significatifs, et a mis en évidence une relation linéaire entre les taux d'hyperglycémie et la survenue de complications périnatales. Cette étude a été réalisée à travers 9 pays, sur 15 centres hospitaliers différents et sur un total de 25 505 patientes (12). La figure 2, issue de cette étude, met en évidence une augmentation des poids de

naissance, du nombre de césariennes et d'hypoglycémies néonatales de manière proportionnelle à l'élévation des glycémies maternelles. Ces seuils glycémiques ont été établis selon les valeurs des glycémies à jeun, des glycémies à une heure et à deux heures après une charge orale de 75 grammes de glucose. En abscisse, nous retrouvons des catégories de glycémies (catégorie 1 à 7) pour chaque valeur de glycémie de l'HGPO (Hyperglycémie Provoquée Orale) :

- Glycémie à jeun (de < 0.75 g/L à > 1g/L, paliers de 0.5 g/L),
- Glycémie à 1 heure de la charge orale (de 1.05 g/L à 2.12 g/L, paliers de 0.20 g/L),
- Glycémie à 2 heures de la charge orale (de <0.90 g/L à > 1.78 g/L, paliers de 0.18 g/L).

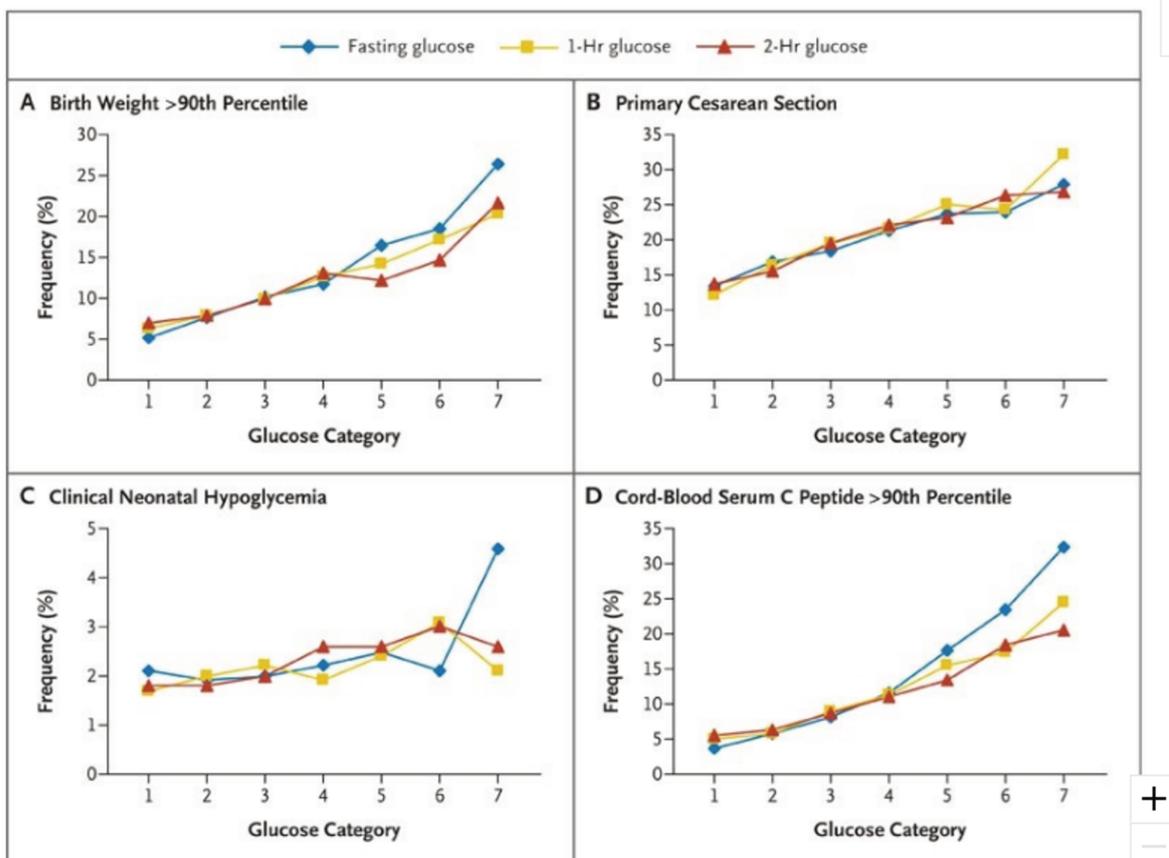


Figure 3. Relation entre glycémie maternelle et morbidité materno-foetale dans l'étude HAPO (12)

En 2010, un groupe d'experts internationaux, nommé IADPSG (International Association Of Diabetes Pregnancy Study Group), a établi les premières recommandations internationales concernant le dépistage du DG. À la suite, le CNGOF (Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français) et de la SFD (Société Francophone de Diabétologie) ont validé ces recommandations au travers d'un consensus afin qu'elles soient appliquées en France (4). Cependant, la décision du consensus d'experts était en faveur d'un dépistage ciblé uniquement pour les femmes présentant des facteurs de risque, et non pas à la faveur d'un dépistage universel. Néanmoins, rappelons que le dépistage peut également se faire en dehors de ces recommandations, sur point d'appel clinique ou échographique durant la grossesse, comme par exemple, la présence d'un hydramnios ou une biométrie fœtale supérieure au 97^{ème} percentile en échographie (4).

1. Facteurs de risque

Le dépistage du DG se fait en présence d'au moins un des facteurs de risque retenus par le consensus d'experts : **IMC \geq 25 kg/m², âge maternel \geq 35 ans, antécédents familiaux au 1^{er} degré de diabète, antécédent personnel de diabète gestationnel et/ou un antécédent de macrosomie fœtale sur une grossesse précédente**. Notons que le SOPK (Syndrome des Ovaires Polykystiques) n'a pas été retenu mais reste cependant un facteur de risque discuté. L'origine ethnique des patientes peut également influencer la performance du dépistage du DG sur facteurs de risque. En 2014, Cosson and al., ont publié une cohorte concernant 17 344 femmes issues de pays différents et dépistées systématiquement. Les prévalences du DG au sein de ces populations étaient les suivantes : Europe, 30.9% ; Afrique du Nord, 29.6% ; Afrique noire, 22.2% ; DOM TOM, 8.7% ; Inde Pakistan Sri Lanka, 5.5% et Asie, 3.3%. La population européenne était la population de référence. Les conclusions étaient en faveur d'un risque plus important de

DG concernant les femmes issues d'Afrique du Nord, d'Inde, du Pakistan et du Sri Lanka (13).

2. Valeurs seuils

À ce jour, il existe deux temps possibles au dépistage du DG en France. En présence de facteurs de risque, un dépistage par une glycémie à jeun sera réalisé au premier trimestre de grossesse lors de la première consultation prénatale, il peut néanmoins être réalisé par cette méthode jusqu'à 24 SA. Le seuil du dépistage positif est de 0.92 g/L (soit 5.1 mmol/L). Le résultat pourra soit mettre en évidence un diabète antérieur à la grossesse, un diabète gestationnel ou être normal. En cas de glycémie supérieure à 1.26 g/L (soit 7 mmol/L) ou d'une HbA1c > 6.5% le diagnostic de diabète antérieur à la grossesse est retenu. Dans le cas où la glycémie est normale (< 0,92 g/L), une Hyperglycémie Orale Provoquée à 75 grammes de glucose (HGPO) sera organisée entre 24 et 28 SA (période à laquelle la tolérance du glucose se dégrade) (10).

Le test HGPO consiste à boire, à jeun, une solution contenant 75 grammes de glucose et de mesurer par prélèvement sanguin la glycémie maternelle à une heure et à deux heures de l'ingestion. Les valeurs seuils retenues sont les suivantes : glycémie à jeun < 0.92 g/L (5.1 mmol/L), glycémie à H+1 < 1.80 g/L (10 mmol/L) et glycémie à H+2 < 1.53 g/L (8.5 mmol/L). Une seule valeur supérieure ou égale aux seuils est suffisante pour poser le diagnostic de DG. En cas de glycémie \geq 1.26 g/l à jeun ou \geq 2 g/L durant le test, le diagnostic de diabète antérieur à la grossesse sera retenu. La figure ci-dessous résume les modalités de dépistage selon les recommandations françaises.

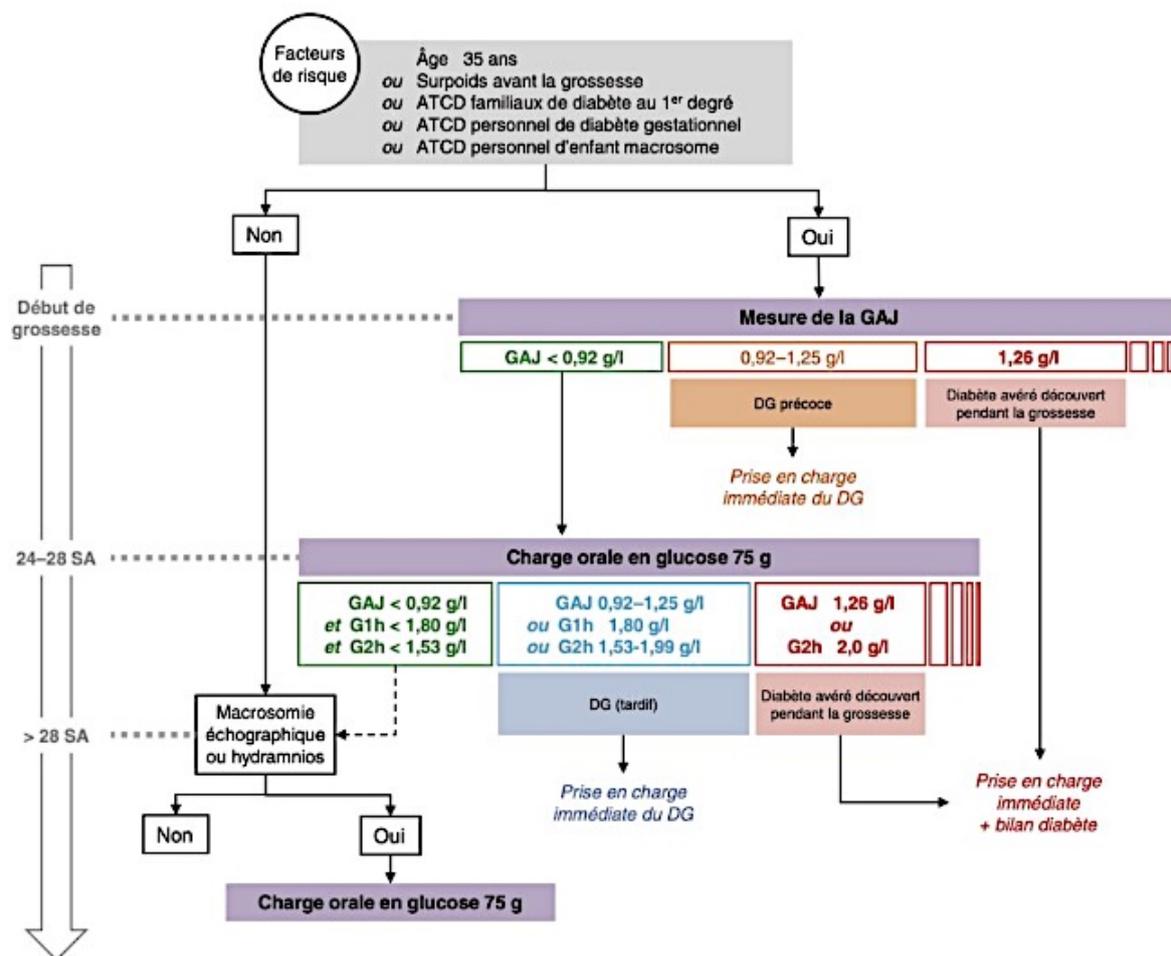


Figure 4. Stratégie de dépistage des hyperglycémies durant la grossesse (7)
 Abréviations : GAJ (Glycémie à Jeun) ; G1h (Glycémie à 1h) ; G2h (Glycémie à 2h) ; ATCD (antécédent) ; DG (diabète gestationnel) ; SA (semaine d'aménorrhée)

E. Enjeux de la prise en charge : prévention des complications materno-fœtales

Comme décrit ci-dessus, il existe une relation linéaire entre le taux de glycémie maternelle et la survenue de complications materno-fœtales (12). Le dépistage a été proposé car il s'agit d'un dépistage jugé comme valide, dont les effets indésirables sont jugés comme acceptables, et menant à une prise en charge qui a démontré un impact sur l'incidence des complications maternelles et/ou fœtales.

1. Complications maternelles

À court terme, les femmes développant un DG présentent une augmentation du risque de développer une hypertension artérielle gravidique (correspondant à une tension artérielle $\geq 140/90$ mmHg), un risque plus important de césarienne et de dystocie des épaules. Dans l'étude de Casey and al., cohorte rétrospective menée en 1995, comparant des femmes non diabétiques à des femmes atteintes de DG, la prévalence de l'hypertension chez les femmes diabétiques était de 17% (versus 13%), la prévalence des césariennes de 30% (versus 17%) et la prévalence de la dystocie des épaules de 3% (versus 1%), $p < 0.001$ (14). Dans une méta analyse menée de 1990 à 2021, il existait, comparativement à des femmes sans DG, un risque supérieur de césarienne (OR 1.16 IC (1.03-1.32)) (15). Une augmentation du risque de pré-éclampsie avait également été mise en évidence (OR 1.21 IC(1.13-1.29) à (OR 1.28 IC1.20-1.37)) en fonction de la glycémie maternelle) (12). Ces risques ont également été mis en évidence dans la cohorte de Billionnet & al., concernant la pré éclampsie (OR 1.7 IC(1.6-1.7)) et le risque de césarienne (OR 1.4 IC(1.4-1.4) (16). Cependant, il est important de préciser que le surpoids (correspondant à un IMC ≥ 25 kg/m²) représente un facteur de risque de pré-éclampsie indépendamment de l'hyperglycémie maternelle. Le taux d'extraction instrumentale, de déchirure périnéale, et d'hémorragie du post-partum ne semblent quant à eux pas modifiés. (4)

À plus long terme, le risque de développer un diabète de type 2 est significatif. En effet, la physiopathologie du diabète de type 2 et du DG sont très proches. Cela a été démontré dans l'étude de Damm and al. publiée en 2016 (17). Cette étude montrait que 50% des patientes ayant présenté un DG développaient un diabète de type 2 dans les 10 ans. Cette étude avait également mis en évidence quatre fois plus de risque de développer une obésité ou un syndrome métabolique chez ces patientes. Conjointement à leur risque de développer une obésité, un syndrome métabolique et/ou un diabète de type 2, elles voyaient leur risque

de développer des pathologies cardiovasculaires augmenter également. Plusieurs études ont retrouvé des risques relatifs concernant la survenue de pathologies cardiovasculaires allant de 1.13 (IC(0.67-1.89) (18) à 1.56 (IC (1.04-2.32)) (19). Pour ces raisons, les recommandations françaises sont en faveur d'un dosage annuel de la glycémie à jeun chez toutes les femmes ayant eu un DG.

2. Complications fœtales

Même si les risques néonataux sont moins importants dans le DG que dans le diabète préexistant à la grossesse, ils restent supérieurs à ceux de la population de femmes ne présentant pas de trouble de la tolérance glucidique (16). La principale complication du DG est la macrosomie fœtale. Cette macrosomie est classiquement disharmonieuse et prédominante sur la partie haute du corps. La macrosomie regroupe plusieurs entités et peut être définie par :

- Un poids de naissance \geq à 4000 g,
- Un poids de naissance \geq au 90^{ème} percentile selon les courbes de référence.

Le tableau ci-dessous illustre les risques de complications materno-fœtales en fonction du type de diabète (16). On retrouve une majoration du risque de prématurité, de mort fœtale après 22 SA, de détresse respiratoire néonatale concernant les patientes atteintes de DG par rapport à la population générale.

	Diabète de type 1	Diabète de type 2	Diabète gestationnel	Absence de diabète
Prévalence (%)	0.16	0.24	6.4	93.2
Age maternel (ans)	30.3	33.3	32	29.5
Prématurité (%)	24.9 OR 5.5 (IC95 4.9-6.3)	16.1 OR 3.3 (IC95 2.9-3.6)	7.2 OR 1.2 (IC95 1.1-1.2)	5.4 OR1
Césarienne (%)	57.7 OR 4.3 (IC95 3.8-4.8)	49.2 OR 2.9 (IC95 2.7-3.2)	29.1 OR 1.5 (IC95 1.4-1.5)	19.8 OR 1
Prééclampsie (%)	9.2 OR 6.7 (IC95 5.6-8.2)	5.9 OR 3.9 (IC95 3.2-4.7)	2.4 OR 1.5 (IC95 1.5-1.6)	1.5 OR 1
Mort fœtale après 22 SG	11/1000	6/1000	1/1000	3/1000
Macrosomie (%)	42.5 OR 7.0 (IC95 6.1-8)	30.4 OR 3.9 (IC95 3.2-4.7)	15.7 OR 1.7 (IC95 1.7-1.8)	9.4 OR 1
Détresse respiratoire néonatale (%)	11.4 OR 2.1 (IC95 1.7-2.6)	7.3 OR 1.7 (IC95 1.4-2.1)	3.6 OR 1.3 (IC95 1.2-1.3)	2.9 OR 1

Figure 5. Risques de complications materno-fœtales en fonction du type de diabète (16)

Le lien avec la macrosomie s'explique par la physiopathologie du DG. Comme expliqué précédemment le glucose maternel passe le placenta, contrairement à l'insuline, ce qui entraîne chez le fœtus un hyperinsulinisme réactionnel, favorisant l'excès de poids et l'augmentation de l'adiposité fœtale (8). Cependant, il n'a pas été formellement démontré d'augmentation du risque d'atteinte du plexus brachial ni de survenue de traumatismes obstétricaux. La fréquence des hypoglycémies néonatales en cas de DG reste modérée et controversée (4). En effet dans l'étude HAPO, aucune différence significative n'avait été retrouvée concernant la fréquence de ces hypoglycémies (12). À plus long terme, les enfants issus de mères ayant eu un DG seraient plus à risque de développer un surpoids, une obésité ou un diabète de type 2 (20). Cependant, ces données restent controversées.

F. Diabète « précoce » versus « tardif »

Les modalités de dépistage du DG en France permettent donc de mettre en évidence deux types de population : une de femmes atteintes de DG dépistées avant 20 SA par une glycémie à jeun correspondant au « DG précoce » et une de femmes diagnostiquées entre 24 et 28 SA par un test HGPO correspondant au « DG tardif ».

Une cohorte rétrospective menée au CHU de Lille portant sur des patientes atteintes de DG selon les critères de l'IADPSG a été menée de Février 2011 à Décembre 2016. L'objectif était de comparer l'issue de ces grossesses parmi les deux populations de « DG précoce » versus « DG tardif ». L'étude a permis de mettre en évidence un IMC pré conceptionnel significativement plus élevé dans le groupe de DG précoce (29.2 kg/m² vs. 27.7 kg/m², p<0.001) (21). La moyenne de l'HbA1c était significativement plus basse dans le groupe de DG précoce (5.1% versus 5.3%, p<0.001) et les patientes recevaient significativement plus d'insuline que le groupe de DG tardif (41.1% versus 21.6%, p <0.001). Une méta analyse de 2017 faisait état également d'un risque plus important de mortalité périnatale (RR 3.58 IC(1.91-6.71), d'hypoglycémie néonatale (RR 1.61 IC(1.02-2.55) et d'un recours à l'insulinothérapie plus important (RR 1.71 IC (1.45-2.03)) chez les patientes atteintes de DG précoce (22).

La prise en charge du DG précoce est cependant encore débattue. Des publications récentes remettent notamment en question la légitimité de son traitement (23,24). Il nous semblait, de ce fait, intéressant de préciser les modalités de prise en charge thérapeutique de ces 2 groupes de patientes : DG tardif vs. précoce afin de distinguer les différences de prise en charge qui leur sont associées et l'impact de ces différences sur les complications materno-foetales.

G. Prise en charge thérapeutique du diabète gestationnel

Le traitement de première intention du DG repose sur une surveillance glycémique rigoureuse à raison de 4 à 6 contrôles de glycémie capillaire par jour idéalement associée à l'optimisation des règles hygiéno-diététiques (RHD). L'application de ces RHD, associant règles diététiques et activité sportive, est un des piliers de la prise en charge :

1. Activité physique

La SFD recommande une activité régulière à raison de 30 minutes environ 3 à 5 fois par semaine en l'absence de contre-indication médicale.

2. Prise en charge diététique

Le fractionnement des repas est recommandé à la faveur de 3 repas par jour associés à 2 à 3 collations en privilégiant des aliments à index glycémique faible et en privilégiant une alimentation riche en fibres. L'alimentation ne doit pas être restrictive puisqu'elle doit couvrir les besoins nutritionnels nécessaires à la grossesse. Selon la SFD, les besoins énergétiques au cours de la grossesse, bien que sujets à variations d'une patiente à l'autre, différent (tableau 2). Ils sont au minimum de 1600 kcal/jour. Le but est de limiter le gain pondéral afin de diminuer l'insulino-résistance. Cela permet alors de favoriser l'euglycémie et d'éviter la cétonémie.

1^{er} trimestre	+ 70 kcal/j
2^{ème} trimestre	+ 270 kcal/j
3^{ème} trimestre	+ 500 kcal/j

Tableau 1. Besoins énergétiques quotidiens durant la grossesse selon la SFD (25)

Abréviations : Kcal/jour : kilocalories / jour

3. L'insulinothérapie

Lorsque l'équilibre glycémique n'est pas obtenu au bout de 7 à 10 jours de règles hygiéno-diététiques, une consultation avec le diabétologue est assurée afin qu'une insulinothérapie soit instaurée. À la suite de cette consultation, une éducation à la manipulation des stylos d'insuline est réalisée par une infirmière de diabétologie.

L'insulinothérapie est actuellement le seul traitement recommandé en France chez les patientes atteintes de diabète gestationnel non équilibré sous RHD. Les antidiabétiques

oraux n'ont pas l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) durant la grossesse selon la HAS (Haute Autorité de Santé) (1). En fonction des profils glycémiques, différents types d'insuline peuvent être utilisés : une insuline rapide seule, une insuline lente seule ou un schéma basal-bolus associant les deux.

- **L'insuline rapide :**

L'insuline LISPRO et ASPART réduisent l'hyperglycémie post-prandiale selon l'Agence Européenne de Médecine (26). Les données concernant l'utilisation de ces insulines durant la grossesse sont rassurantes selon la HAS et le CNGOF (4). Les doses sont ensuite augmentées progressivement en fonction de la réponse obtenue, habituellement par palier de 2 UI en 2 UI.

- **L'insuline lente :**

Lorsque l'insuline lente est nécessaire, il est recommandé par la HAS d'utiliser une insuline NPH (Neutral Protamin Hagedorn), à présent désuètes, ou une insuline Détémir (27). Leurs demi-vies sont approximativement similaires, environ 18 heures pour l'insuline NPH et environ 16 à 24 heures pour l'insuline Détémir. Elles s'injectent 2 fois sur 24 heures et permettent un contrôle plus fin des glycémies en fonction des besoins diurnes et nocturnes.

H. Objectif principal de l'étude

L'objectif principal de cette étude est de **comparer les schémas insuliniques entre le groupe de patientes diagnostiquées précocement par une GAJ et le groupe de patientes diagnostiquées plus tardivement par une HGPO afin de déterminer s'il existe une différence concernant les besoins insuliniques entre ces 2 groupes.**

Dans un second temps, nous avons évalué les **différences existantes, concernant les facteurs de risque de DG et les complications materno-fœtales**, entre ces deux mêmes groupes.

I. Données existantes de la littérature

Dans le tableau ci-après, les différents articles de la littérature traitant de cette thématique vous sont présentés :

Auteur /Année /Reference	Effectif pays	Design	But de l'étude Critère principal	Groupes selon traitement	Principaux résultats
• Articles étudiant l'impact d'un traitement par insuline sur les complications materno-fœtales					
Ye W. & al. (15) Gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta analysis <i>BJM, 2022</i>	156 études 7 506 061 patientes	Méta analyse Revue de la littérature (1990-2021)	Analyse de la survenue de complications materno fœtales en fonction de la prise en charge	<ul style="list-style-type: none"> • Pas d'insuline • Insuline • Insuline non signalée 	Groupe sans insuline : Plus de césariennes, de prématurités, Score Appgar à une minute plus bas, plus de macrosomie, de LGA, de pré éclampsies, de déclenchements Groupe avec insuline : Plus de LGA, de détresses respiratoires, d'ictères néonataux, d'admissions en néonatalogie
Crowther C. & al. (11) ACHOIS study :Effect of Treatment of Gestational Diabetes Mellitus on Pregnancy Outcomes <i>The NEJM, 2005</i>	Australie Angleterre 1 000 patientes	Étude multicentrique Randomisée	Analyse de l'impact d'une prise en charge intensive sur la survenue de complications materno fœtales Critère principal composite : Décès néonataux, dystocie des épaules , fractures, paralysie	<ul style="list-style-type: none"> • Groupe intervention (insuline/RHD : suivi glycémique) • Groupe observation 	Dans le groupe intervention : 1% versus 4% de risque de survenue du critère principal composite plus d'entrées en néonatalogie plus de risques de déclenchement
➤ Études étudiants l'effet une d'une prise en charge d'un DG précoce versus DG tardif					
Vambergue A. & al. (21) Diabète gestationnel précoce versus diabète gestationnel tardif : analyse des issues de grossesses dans une cohorte de 2 948 patientes <i>Annales d'endocrinologie, 2018</i>	France 2 948 Patientes de 2011-2016	Cohorte observationnelle rétrospective	Étude de l'impact d'une prise en charge précoce du DG Critère jugement principal : Survenue d'une macrosomie (>90 ^{ème} percentile)	<ul style="list-style-type: none"> • Un groupe de DG précoces • Un groupe de DG tardifs Critères IADPSG	Absence d'effet sur le LGA DG précoces : IMC pré-gestationnel plus élevé que les « DG tardif » ($p<0,001$) : 29.2 versus 27.7 HbA1c est plus basse dans le groupe « DG précoce » ($p<0,001$) : 5.1 versus 5.3 41,2 % des DG précoces ont eu une insulinothérapie versus 22,4 % dans le groupe DG tardif ($p<0,001$).
Cosson E. & al. (28) Early screening for gestational diabetes	France	Cohorte monocentrique	Étudier l'impact d'une prise en	<ul style="list-style-type: none"> • Un groupe de DG précoces 	Groupe précoce : taux de patientes sous insuline plus important

mellitus is not associated with improved pregnancy outcomes: an observational study including 9 795 women <i>Diabetes & metabolism, 2018</i>	9 795 patientes		charge précoce du DG Critère principal composite : pré éclampsie, LGA, dystocie des épaules	<ul style="list-style-type: none"> Un groupe de DG tardifs Critères IADPSG	(8.9% vs. 6.0%; $P < 0.001$) / moins de prise de poids (11.1 ± 5.4 kg vs. 11.4 ± 5.5 kg; $P = 0.013$) Pas de différence concernant le critère composite
Immanuel J. & al. (22) Screening and Treatment for Early-Onset Gestational Diabetes Mellitus: a Systematic Review and Meta-analysis <i>Current Diabete Report, 2017</i>		Méta analyse de 13 cohortes	Analyser la survenue de complications materno fœtales en fonction du terme de dépistage	<ul style="list-style-type: none"> Un groupe de DG précoce Un groupe de DG tardif (HGPO 24-28 SA) Critères IADPSG	Groupe précoce : insulinothérapie plus intense dans le groupe de DG précoce (RR 1.7% IC(1.45-2.03))
Mustafa M. & al. (29) Early gestational diabetes mellitus (GDM) is associated with worse pregnancy outcomes compared with GDM diagnosed at 24-28 weeks gestation despite early treatment <i>An international Journal Of Medicine, 2021</i>	Irlande 1 471 patientes Entre 2012 et 2016	Cohorte rétrospective monocentrique	Analyser la survenue de complications materno fœtales en fonction du terme de dépistage	<ul style="list-style-type: none"> Un groupe DG précoce (GAJ) Un groupe DG tardif (HGPO 24-28 SA) Critères IADPSG	Groupe précoce : IMC > 34.5 vs. 31.9; $P < 0.05$ Plus de besoin en insuline (13.5% vs. 4%; $P < 0.001$) Après ajustement sur les FDR maternels : Plus d'HTA OR 2.3(1.46-3.62)- Plus de LGA OR 2.7 (1.82-4.05)- Plus d'admission néonatalogie OR 1.83 (1.2-2.8)- Plus de prématurité OR 2.25 (1.14-4.43)
Bianchi C. & al.(30) Early vs. Standard screening and treatment of gestational diabetes in high-risk women- An attempt to determine relative advantages and disadvantages <i>Nutrition, Metabolism and Cardiovascular diseases, 2019</i>	Italie 290 patientes	Étude rétrospective	Comparaison des issues de grossesses chez des patientes atteintes de DG tardif vs précoce	<ul style="list-style-type: none"> Un groupe DG précoce Un groupe DG tardif 	Groupe DG précoce : plus de patientes insulinées (48% vs 29%, $p < 0.001$) diminution de l'HbA1c (34 vs 36 mmol/mol, $p < 0.05$)
Clarke E. & al. (31) Early pregnancy screening for women at High Risk of GDM results in reduced neonatal morbidity and similar maternal outcomes to routine screening <i>Journal Of Pregnancy, 2020</i>	Australie, Melbourne 769 patientes 2016	Cohorte rétrospective	Comparaison des issues de grossesse chez des patientes diagnostiquées tardivement vs précocement	<ul style="list-style-type: none"> DG précoce (avant 24 SA) DG tardif (après 24 SA) Critères IADPSG	Groupe DG précoce : Plus de patientes sous insuline (65.4 versus 41.2, $p < 0.001$), IMC plus élevé (29.8 vs 26.1, $p = 0.0001$) Groupe DG tardif : Plus de délivrances instrumentales (19 vs 11.3, $p = 0.03$)
Ryan D. & al. (32) Early screening and treatment of gestational diabetes in high-risk women improves maternal and neonatal outcomes: A retrospective clinical audit <i>Diabetes Research and Clinical Practice, 2016</i>	Ecosse 576 patientes	Cohorte monocentrique	Analyse survenue de complications entre DG précoce et tardif Critère principal composite : macrosomie / césarienne / hypoglycémie	<ul style="list-style-type: none"> Un groupe DG précoce (GAJ) Un groupe DG tardif (HGPO) Critères IADPSG	Groupe DG précoce : Diminution significative sur la survenue du critère de jugement principal 41.2% vs 30.3% (OR 0.62 IC(0.43-0.91))

Oriot P. & al. (33) 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 <i>Acta Clinica Belgica, 2014</i>	Belgique 393 patientes	Étude observationnelle rétrospective	Évaluer l'incidence des événements néonataux et analyse des besoins en insuline en fonction du dépistage Critère principal ; survenue d'une macrosomie ou recours à une césarienne	<ul style="list-style-type: none"> Un groupe de dépistage précoce (GAJ) Un groupe de dépistage tardif (HGPO) Critères IADPSG	Absence de différence significative sur les comorbidités périnatales Pas de différence sur l'utilisation de l'insuline
Simmons D. & al. (34) The treatment of booking gestational diabetes mellitus (TOBOGM) pilot randomised controlled trial <i>BMC pregnancy and childbirth, 2018</i>	Angleterre 79 patientes	Étude contrôlée et randomisée	Comparer survenue de complications en fonction du délai de prise en charge (précoce vs tardif)	<ul style="list-style-type: none"> Groupe traité Groupe non traité 	Plus de SGA dans le groupe traité Plus de LGA dans le groupe non traité
Hosseini E. & al. (35) Comparison of risk factors and pregnancy outcomes of gestational diabetes mellitus diagnosed during early and late pregnancy <i>Midwifery, 2018</i>	Iran 1 000 patientes	Cohorte prospective Multicentrique	Comparer les fdr et les issues des grossesses en fonction du terme de dépistage	<ul style="list-style-type: none"> Un groupe de dépistage précoce (GAJ) Un groupe de dépistage tardif (HGPO) Critère IADPSG	DG précoce : Après ajustement sur FDR maternels : plus de score apgar à 1 min bas, plus de détresses respiratoires et plus de transferts en néonatalogie
Koefoed A. & al. (36) Predicting the Need for Insulin Treatment: A Risk-Based Approach to the Management of Women with Gestational Diabetes Mellitus <i>Reproduction Medicine, 2023</i>	Pays bas 1 104 patientes	Cohorte rétrospective monocentrique	Identifier les fdr d'insulinothérapie durant le DG	<ul style="list-style-type: none"> Un groupe insuliné par insuline mixte Un groupe sous RHD Critères IADSPG	Groupe sous insuline : IMC > / glycémie H2 / Hba1c > Plus de diagnostics précoces
➤ Articles s'intéressant à l'étude des insulines (lente vs rapide)					
Poyhonen M. & al. (37) Treatment of Gestational Diabetes with Short- or Long-Acting Insulin and Neonatal Outcome: A Pilot Study <i>Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica, 2002</i>	Helsinki 23 patientes 2022	Cohorte Prospective Monocentrique	But : Comparer l'effet d'un traitement par insuline lente vs insuline rapide durant le DG	<ul style="list-style-type: none"> Un groupe traité par 3 injections d'insuline rapide Un groupe traité par une injection d'insuline lente 	Insuline lente seule : Poids de naissance > 4 NN macrosomes
Mecacci F. & al. (38) Different Gestational Diabetes Phenotypes : Wich Insulin fits better ? <i>Frontiers in Endocrinology, 2021</i>	Italie 1 974 patientes 2021	Étude Rétrospective	But : Prédire les facteurs prédisposant aux différents types d'insuline	<ul style="list-style-type: none"> Un groupe sous rapide (R) Un groupe sous lente (D) Un groupe sous rapide + lente (R+D) 	Fdr insuline : IMC>30 / ATCD fam / ATCD DG/ âge> 35 ans/ valeur de la GAJ lors de l'HGPO Fdr de D ou R+D : poids avant grossesse Fdr de R+D : âge > 35 ans Fdr de R : IMC < 25
Mac Govern A & al. (39) Patient led rapid titration of basal insulin in gestational diabete is associated with improved glyceamic control and lower birthweight <i>Diabetic Medicine, 2022</i>	Angleterre 201 patientes	Étude rétrospective (avant-après) Monocentrique	But : évaluer l'impact d'une titration d'insuline selon un protocole par les patientes	<ul style="list-style-type: none"> Patientes avec insuline lente par le diabétologue Patientes avec insuline lente selon protocole 	Dose d'insuline à 36 SA plus importante dans le groupe protocole / glycémie à jeun plus basse / poids de naissance plus faible Ratio journalier 0.2 UI/kg

Nachum Z. & al. (40) Twice daily versus four times daily insulin dose regimens for diabetes in pregnancy: randomised controlled trial. <i>BMJ</i> . 1999	Israel 274 patientes	Étude randomisée contrôlée	But : étudier l'impact du contrôle glycémique maternel	<ul style="list-style-type: none"> • Un groupe traité par lente + rapide • Un groupe traité par lente seule 	Diminution de l'hyperbilirubinémie néonatale et de l'hypoglycémie néonatale dans le groupe traité par schéma basal bolus
--	-----------------------------	----------------------------	---	---	--

Tableau 2. Références bibliographiques

II. MATÉRIEL & MÉTHODES

A. Design de l'étude

Notre étude est une étude observationnelle, monocentrique, rétrospective, réalisée à la Maternité de Jeanne de Flandres, maternité de niveau III, au sein du Centre Hospitalier Universitaire de Lille, entre le 1er Janvier 2019 et le 31 Décembre 2020. Le recueil des données est basé sur les données informatisées qui sont systématiquement collectées à l'accouchement pour chaque naissance. Selon la loi Française, les données relatives aux soins peuvent être utilisées à des fins de recherche, hormis si le patient s'y oppose. Chaque donnée a été analysée de manière anonymisée. La base de données a été déclarée à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL). Les données ont été recueillies à partir de la plateforme MyDiabby © pour les facteurs de risque, les résultats biologiques des tests de dépistage, le suivi de poids et l'insulinothérapie, et via les dossiers médicaux informatisés du CHU (logiciel SILLAGE) pour les renseignements obstétricaux et les données pédiatriques. Pour les données manquantes, les dossiers papiers notamment obstétricaux ont été analysés.

B. Population d'étude

Nous avons étudié toutes les patientes ayant bénéficié d'un suivi prénatal et ayant accouché dans le service de Gynécologie-obstétrique de Jeanne de Flandres, CHU de Lille, entre Janvier 2019 et Décembre 2020 qui ont bénéficié d'un dépistage du DG en accord avec les recommandations de la Société Francophone de Diabétologie et du Collège National des Gynécologues-Obstétriciens Français (4,10). Dans ce cadre, une glycémie à

jeun (GAJ) a été réalisée chez toutes les femmes lors de la première consultation prénatale présentant un ou plusieurs des facteurs de risque de DG suivant : un IMC ≥ 25 kg/m², un âge ≥ 35 ans, un antécédent personnel de diabète gestationnel, un antécédent de nouveau-né macrosome ou un antécédent familial de diabète de type 2 au 1^{er} degré. Le diagnostic était établi si la GAJ était supérieure ou égale à 0.92g/L ($\geq 5,1$ mmol/L). Pour celles dont le résultat était inférieur à 0.92g/L ($< 5,1$ mmol/L), une hyperglycémie provoquée par voie orale à 75 grammes de glucose (HGPO) a été réalisée entre la 24^{ème} et la 28^{ème} semaine d'aménorrhée. Le diagnostic était alors posé en fonction des critères de l'IADPSG (41).

Toutes les patientes majeures présentant un diagnostic de DG et nécessitant la mise en place d'un traitement par insuline ont été incluses dans l'analyse finale. De manière exceptionnelle, certaines patientes sans facteur de risque ont été dépistées et diagnostiquées comme porteuses d'un DG ; elles ont été incluses dans notre étude si elles nécessitaient l'introduction d'une insulinothérapie.

Au sein de notre population, deux groupes ont été définis :

- Les patientes sous insuline avec un test de dépistage positif « précoce » (DGI précoce). Le terme précoce correspondant aux femmes ayant été diagnostiquées avec une glycémie à jeun supérieure ou égale à 0.92g/L ($\geq 5,1$ mmol/L) au premier trimestre de grossesse avant 20 SA.
- Les patientes sous insuline avec un test de dépistage positif « tardif » (DGI tardif). Le terme tardif correspondant aux femmes ayant été diagnostiquées lorsqu'une valeur au minimum du test HGPO (H0, H+1 et /ou H+2) était positive après 24 SA.

C. Critères d'exclusion

Au sein de la population, nous avons exclu les grossesses gémellaires, les dossiers avec des données d'intérêt manquantes, les accouchements dans d'autres maternités ou à domicile, les morts fœtales in utero, les fausses couches spontanées précoces ou tardives, les interruptions médicales de grossesse, les patientes n'ayant pas pu réaliser d'HGPO en totalité (mauvaise tolérance, vomissements, ...) ainsi que les HbA1c $\geq 6,5$ %, celles ayant une glycémie à jeun supérieure ou égale à 1.26 g/L (≥ 7 mmol/L) et celles qui avaient une glycémie supérieure ou égale à 2 g/L (≥ 11 mmol/L) lors de l'HGPO à 75g de glucose, afin de ne pas inclure à tort un diabète préexistant à la grossesse. De plus, au sein de la population avec un DGI (Diabète Gestationnel Insuliné), nous avons exclu les patientes qui refusaient le traitement par insuline, les patientes ayant arrêté le suivi, les patientes ayant un test diagnostique incomplet, et les perdues de vue.

D. Données recueillies

Les données maternelles suivantes ont été collectées : âge maternel, les antécédents familiaux au 1^{er} degré de diabète, les antécédents personnels de DG, les antécédents de macrosomie fœtale (correspondant à un poids de naissance ≥ 4000 g ou à un poids $\geq 90^{\text{ème}}$ percentile pour le sexe et l'âge gestationnel), la parité (primipare ou multipare), le poids avant grossesse ou encore l'Indice de Masse Corporelle (IMC) préconceptionnel.

Concernant le diagnostic et la prise en charge, les données que nous avons recueillies sont les suivantes : le type de test utilisé pour le dépistage (glycémie à jeun ou HGPO), le terme de début de prise en charge (en semaines d'aménorrhée; SA), le terme lors de la réalisation de la glycémie à jeun (en SA), le terme lors de la réalisation de l'HGPO (en SA), la valeur de la glycémie à jeun (en g/L), la glycémie à H0, H+1, H+2 après 75 grammes de glucose (en g/L), le terme de mise en route de l'insuline (en SA), la dose totale d'insuline journalière

au début de l'insulinothérapie (en UI), la dose totale d'insuline journalière à la fin de l'insulinothérapie (en UI), la dose d'insuline rapide au début de la prise en charge (en UI), la dose d'insuline rapide à la fin de la prise en charge (en UI), la dose d'insuline lente au début de la prise en charge (en UI), la dose d'insuline lente à la fin de la prise en charge (en UI), la dose poids d'insuline au début de la prise en charge (unités d'insuline par kg : UI/kg) ainsi qu'à la fin de la prise en charge (unités d'insuline par kg : UI/kg).

Pour les données obstétricales, les données recueillies sont : le terme lors de l'accouchement (en SA), la présence d'ARCF (Anomalie du Rythme Cardiaque Fœtale), la nécessité d'une extraction instrumentale (par ventouse ou forceps), la survenue d'une dystocie des épaules (correspondant à l'absence de dégagement des épaules du fœtus après expulsion de la tête), la présence d'un déclenchement (par voie vaginale ou par perfusion intraveineuse d'ocytocine), le type d'accouchement (par césarienne ou par voie basse), la présence d'une pré-éclampsie (tension artérielle $\geq 140/90$ mmHg associée à protéinurie $> 0,3g/24h$ après 20SA) et la présence d'une prématurité (correspondant à une naissance avant 37 SA).

Concernant les données néonatales, nous avons recueilli le sexe du bébé, le score APGAR (score de vitalité fœtale prenant en compte le rythme cardiaque fœtal, le rythme respiratoire, le tonus, la coloration cutanée, la réactivité aux stimulus cotée de 0 à 2) à 1 minute et 5 minutes de vie, la nécessité d'un transfert en unité de néonatalogie, le poids de naissance (en grammes), la présence d'un « petit » ($< 10^e$ percentile) ou « gros » ($\geq 90^e$ percentile) poids de naissance pour le sexe et l'âge gestationnel (SGA et LGA) selon les courbes de croissance de GARDOSI et AUDIPOG respectivement (42,43).

E. Méthode

Afin de caractériser l'insulinothérapie utilisée chez ces femmes, nous avons déterminé la proportion de patientes ayant reçu de l'insuline lente seule, la proportion de patientes ayant reçu de l'insuline rapide seule, la proportion de patientes ayant reçu de l'insuline lente et rapide sous forme d'un schéma basal- bolus. La dose d'insuline totale au début et à la fin de la prise en charge, la dose d'insuline rapide au début et à la fin de la prise en charge et enfin la dose d'insuline lente au début et à la fin de la prise en charge ont été évaluées. Cela nous a ainsi permis de comparer les ratios insuline/kg (dose-poids) au début et à la fin de la prise en charge entre les 2 groupes.

Afin de comparer la présence de complications materno-fœtales entre les deux groupes (DGI précoce vs. tardif), les critères suivants ont été évalués : la présence d'une macrosomie (poids de naissance ≥ 4000 g ou poids $\geq 90^{\text{ème}}$ percentile de la courbe de croissance de référence), la présence d'une macrosomie selon les scores AUDIPOG et GARDOSI, la présence d'un petit poids pour l'âge gestationnel selon les scores AUDIPOG et GARDOSI, la présence d'une extraction instrumentale, la présence d'un déclenchement, la présence d'une dystocie des épaules, la présence d'ARCF, la nécessité d'un transfert en néonatalogie, la présence d'une prématurité (terme <37 SA), la survenue d'une pré-éclampsie et le recours à une césarienne.

Afin de déterminer si la proportion de facteurs de risque était identique entre les deux groupes, nous avons comparé la présence des facteurs de risque suivants : antécédents de macrosomie, antécédents familiaux de diabète, antécédents personnels de DG, parité (primiparité ou multiparité), âge de la mère et enfin l'IMC pré-conceptionnel entre les 2 groupes.

F. Prise en charge des patientes au CHU de Lille

Les patientes diagnostiquées ont toutes été convoquées en Hôpital de Jour au sein de la plateforme d'éducation thérapeutique du CHU (UTEP). Elles ont pu y rencontrer un médecin diabétologue, une diététicienne, un coach sportif ainsi qu'une infirmière d'éducation thérapeutique. Elles ont bénéficié d'explications détaillées sur le DG et sa physiopathologie. Les femmes ont été invitées à effectuer un autocontrôle de la glycémie 4 à 6 fois par jour (à jeun, avant chaque repas et après chaque repas). Les résultats ont été recueillis sur la plateforme MyDiabby © et/ou par un appel téléphonique d'une infirmière spécialisée deux fois par semaine (en présentiel lorsqu'il y a une problématique de barrière de langue ou d'accessibilité à la plateforme de télésurveillance). En accord, avec les recommandations des sociétés savantes, les objectifs glycémiques suivants étaient à atteindre :

Glycémie à jeun	0.70- 0.95 g/L (3.84 - 5.23 mmol/L)
Glycémie post prandiale (H1)	1.0-1.40 g/L (5.50 - 7.7 mmol/L)
Glycémie post prandiale (H2)	1.0-1.20 g/L (5.5 - 6.6 mmol/L)

Tableau 3. Objectifs glycémiques au cours du diabète gestationnel proposés par l'*International Association of Diabetes Pregnancy Study Group* (12)

Abréviations : H1 : 1 heure de la charge orale de glucose ; H2 : 2 heures de la charge orale de glucose

Une insulinothérapie a été mise en place lorsque les objectifs glycémiques n'étaient pas atteints après 7 à 10 jours de règles hygiéno-diététiques (RHD) bien conduites, soit avec des analogues de l'insuline à courte durée d'action avant les repas et/ou des analogues de l'insuline à longue durée d'action le matin et/ ou au coucher. L'insuline rapide utilisée durant notre étude était de l'insuline Asparte (NOVORAPID®). L'insuline lente était de l'insuline Détémir (LEVEMIR®). L'insuline était initiée par le diabétologue puis

incrémentée en fonction des résultats par le médecin ou par les infirmières via l'application My Diabby ©. Le suivi obstétrical était conforme aux recommandations françaises.

G. Focus on MyDiabby ©

My diabby © est un outil informatique de partage de données permettant aux patientes de communiquer leurs glycémies avec l'équipe Diabète et Grossesse. Plusieurs fois par semaine, une infirmière ou le médecin diabétologue, échange (par messagerie instantanée ou par appels téléphoniques) avec les patientes afin de les conseiller dans un objectif d'optimisation des glycémies. Les conseils portent sur l'optimisation de la diététique, de l'activité physique, sur la mise en place et l'adaptation d'une insulinothérapie. Cette plateforme de télésurveillance/ télé-expertise permet également le partage de documents (échographies, bilans biologiques). De plus, lorsque les glycémies se trouvent en dehors des objectifs, un code couleur permet une lecture simplifiée des résultats facilitant ainsi l'accessibilité à l'ensemble des femmes quels que soient leur niveau d'éducation ou leur langue (couleur verte lorsque la glycémie est à l'objectif ; couleur orange lorsque les glycémies sont légèrement au-dessus des objectifs ; couleur rouge lorsqu'elles sont trop élevées). La figure 7 en est un exemple :

	PETIT-DÉJEUNER				DÉJEUNER				DINER			AU COUCHER	DTQ
	Avant		IL	Après		Avant		IL	Après		IL		
	Glycémie	IR		Glycémie	IR	Glycémie	IR		Glycémie	IR			
MER. 26/07/2023	0,86				0,70				0,84			18	18
JEU. 27/07/2023	0,91			1,10					1,02			18	18
VEN. 28/07/2023	0,88			0,76					1,20			18	18
SAM. 29/07/2023	0,89			0,90	0,79			0,84				18	18
DIM. 30/07/2023	0,89							0,85				18	18
LUN. 31/07/2023	0,86			0,74				0,71				18	18
MAR. 01/08/2023	0,82			1,01								18	18

Figure 6. Exemple de relevé glycémique sur l'application My Diabby © (44)

H. Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS (version 9.4) et conduites par l'Unité Statistique, Évaluation Économique, Data-management (SEED) du CHU de Lille. Les variables qualitatives ont été décrites par les effectifs et pourcentages. Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart type en cas de distribution gaussienne, ou par la médiane et l'interquartile (i.e. 25^{ième} et 75^{ième} percentiles) dans le cas contraire. La normalité des distributions a été testée par un test de Shapiro-Wilk et vérifiée graphiquement par des histogrammes. Les différentes doses d'insuline ont été comparées entre les deux groupes (diabète gestationnel précoce ou tardif) par des tests de Chi-2 pour les variables qualitatives et par des tests des rangs signés de Wilcoxon pour les variables quantitatives. Les complications materno-fœtales ont été comparées entre les deux groupes par des tests de Chi-2 ou des tests exacts de Fisher en fonction des effectifs. Tous les tests statistiques ont été bilatéraux avec un risque de première espèce de 5%.

III. RÉSULTATS

A. Population d'étude

Toutes les patientes atteintes de DG, suivies à l'hôpital Jeanne de Flandre entre le 1^{er} Janvier 2019 et le 31 Décembre 2020 (n=1 596), ont été screenées. 573 patientes ont été incluses car bénéficiant d'un traitement par insuline (35.9%). Parmi elles, 44 patientes ont été exclues en raison de : refus de traitement (n=5), arrêts de suivi (n=29), glycémie durant HGPO ≥ 11 mmol/L et glycémie à jeun ≥ 7 mmol/L (n=3) ou si des données étaient manquantes concernant les tests de dépistage (n=7). Au total, 529 patientes ont été retenues dans l'analyse finale. Parmi elles, 364 patientes ont été diagnostiquées par une

glycémie à jeun au premier trimestre puis insulinées (68,8%) et 165 patientes ont été diagnostiquées par un test HGPO puis insulinées à leur tour (31.2%).

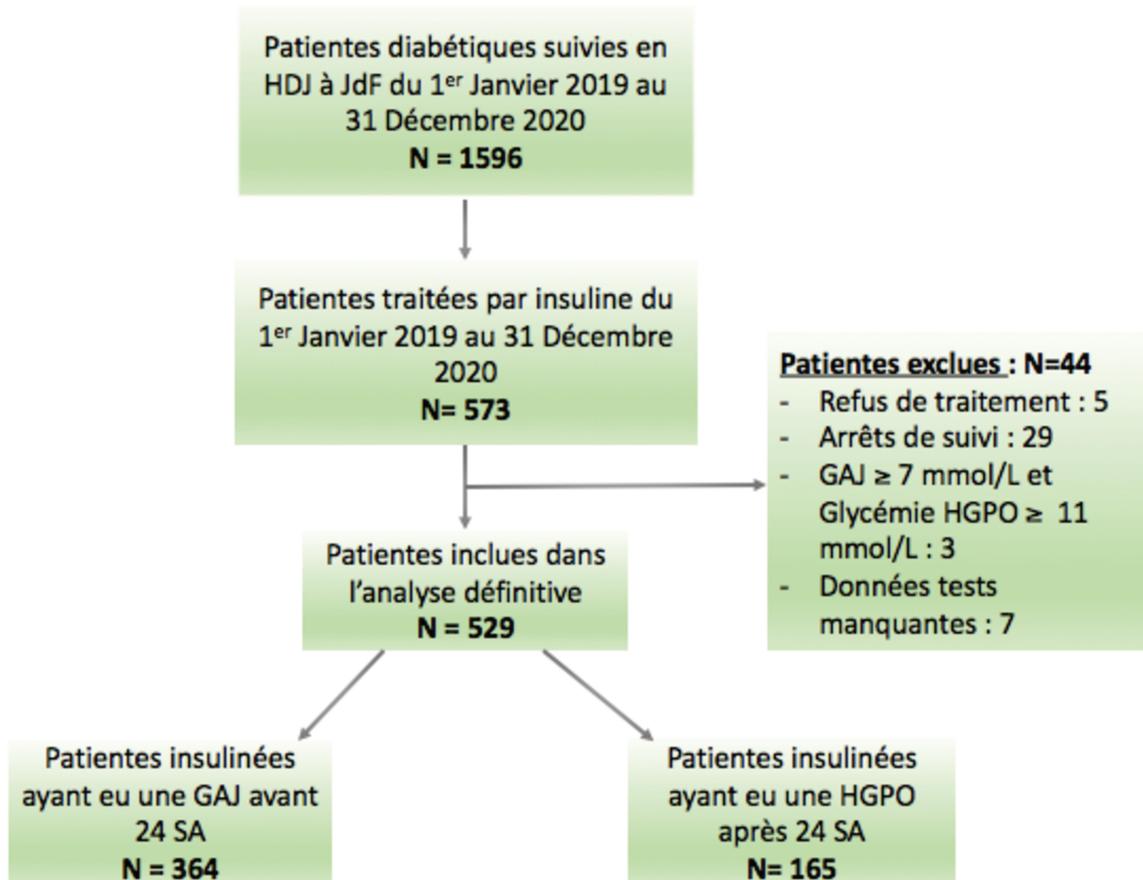


Figure 7. Flowchart de la population d'étude

Abréviations : HDJ : Hôpital De Jour ; JdF : Jeanne de Flandre ; HGPO : Hyperglycémie Provoquée Orale à 75 grammes de glucose ; GAJ : Glycémie A Jeun

B. Caractéristiques maternelles à l'inclusion

Les caractéristiques cliniques maternelles sont résumées dans le tableau 4 ci-dessous.

	n= 529
Facteur de risque de diabète gestationnel, %	520 (97.0)
Âge maternel, <i>années</i>	33.3 ± 5.3
IMC, <i>kg/m²</i>	29.9 ± 6.2
Poids avant grossesse, <i>kg</i>	81.9 ± 18.2
HbA1c, %	5.2 ± 0.3
Antécédents familiaux de diabète, %	218 (40.7)
Antécédents personnels de diabète gestationnel, %	183 (34.1)
Antécédents macrosomie > 4 kg, %	72 (13.4)
Multiparité, %	382 (71.3)
Terme début de prise en charge, SA	22.0 [17.0 ; 29.0]
Terme de mise en route insuline, SA	28 [22.0 ; 32.0]

Tableau 4. Descriptif des caractéristiques cliniques maternelles

Les valeurs sont exprimées en effectifs (%) pour les variables qualitatives, en moyennes ± écarts-types pour les variables qualitatives gaussiennes et en médianes [IIQ] pour les variables quantitatives non gaussiennes

Abréviations IIQ : intervalle inter quartile, SA : Semaines d'Aménorrhées, IMC : Indice de Masse Corporel

97% des patientes ayant été incluses dans l'étude présentaient des facteurs de risque de DG. Parmi toutes les patientes incluses, 40.7% avaient un antécédent familial de diabète de type 2, 34.1% avaient un antécédent de DG lors d'une précédente grossesse, 13.4% avaient un antécédent de macrosomie fœtale. L'âge moyen au moment du début de la prise en charge est en moyenne de 33 ans (± 5.3) chez des femmes dont l'IMC moyen était de 29.9 kg/m² (± 6.2) avec un poids avant grossesse moyen de 81.9 kg ± 18.2. L'HbA1c moyenne au diagnostic était de 5.2% (± 0.3). Plus de 70 % des femmes étaient multipares dans notre cohorte. La terme médian au début de la prise en charge était de 22 SA [IIQ :17.0 ; 29.0].

Le terme médian de mise en route de l'insuline était de 28 SA [IIQ : 22.0 ; 32.0]. Deux groupes ont été créés : un groupe concernant les patientes diagnostiquées par une glycémie à jeun avant 20 SA (n= 364), appelé groupe DGI précoce, et un groupe de patientes

diagnostiquées par un test HGPO (n=165) après 24 SA, appelé groupe de DGI tardif. Le tableau 5 présente les caractéristiques maternelles en fonction de ces groupes :

	Groupe GAJ n= 364	Groupe HGPO n=165	Test utilisé	p- value
Âge maternel, <i>années</i>	33.2 (± 5.2)	33.3 (± 5.5)	Student	0.85
Terme à l'accouchement, <i>années</i>	39.2 (± 1.6)	39.4 (± 1.2)	Student	0.28
IMC, <i>kg/m²</i>	30.5 (± 6.4)	28.3 (± 5.5)	Student	<0.001
Poids avant grossesse, <i>kg</i>	83.9 (±18.7)	77.4 (±15.7)	Student	<0.001
HbA1c au diagnostic, %	5.2 ± 0.3	5.2 ± 0.3	Student	0.31
Terme début de prise en charge, SA	19 [16 ; 22]	30 [28 ; 31]	Student	<0.001
Antécédents familiaux de diabète, %	151 (41.5)	65 (39.4)	Khi-Deux	0.65
Antécédents personnels de diabète gestationnel, %	140 (38.5)	38 (23)	Khi-Deux	<0.001
Antécédents macrosomie > 4 kg, %	50 (13.7)	20 (12.1)	Khi-Deux	0.61
Multiparité, %	265 (72.8)	113 (68.5)	Khi-Deux	0.31

Tableau 5. Descriptif des caractéristiques cliniques maternelles en fonction du terme de diagnostic. Les valeurs sont exprimées en effectifs (%) pour les variables qualitatives, en moyennes ± écarts-types pour les variables qualitatives gaussiennes et en médianes [IIQ] pour les variables quantitatives non gaussiennes

Abréviations : IQQ, intervalle inter quartile

Après comparaison de ces 2 groupes, une différence statistiquement significative était notée concernant l'IMC, qui était plus élevé dans le groupe de DGI précoce : 30.5 (± 6.4) vs. 28.3 (± 5.5) que dans le groupe DGI tardif ($p < 0.001$), ainsi que sur le poids avant le début de la grossesse avec un poids moyen de 83.9 kg dans le groupe de DGI précoce vs. 77.4 kg dans le groupe DGI tardif ($p < 0.001$). Il existait également une différence

statistiquement significative concernant la présence d'un antécédent de DG avec un taux respectivement de 38.5% dans le groupe de DGI précoce vs. 23% dans le groupe de DGI tardif ($p < 0.001$). Le terme de début de prise en charge était, de manière prévisible, plus précoce dans le groupe de DGI précoce [IIQ 16.0 ;22.0] que dans les groupe de DGI tardif [IIQ 28.0 ; 31.0] ($p < 0.001$). Par ailleurs, aucune différence statistiquement significative n'a été démontrée concernant l'âge maternel, le terme lors de l'accouchement, l'HbA1c au diagnostic, la présence d'antécédents familiaux de diabète, la présence d'antécédents de macrosomie fœtale ainsi que sur la parité entre les 2 groupes.

C. Test de dépistage du diabète gestationnel

Le terme moyen de dépistage était de 12 SA [IIQ 9.0 ;14.0] dans le groupe DGI précoce vs. 26 SA [IIQ 25.0 ; 27.0] pour le groupe DGI tardif, ce qui correspond aux recommandations usuelles de bonnes pratiques. Concernant le dépistage positif par le dosage de la glycémie à jeun au premier trimestre, les analyses ont montré une glycémie moyenne de 1.0 g/L [IIQ 0.9 ;1.0]. Pour les femmes ayant présenté un dépistage positif lors d'une HGPO, la glycémie moyenne à jeun lors du dépistage était de 0.9 g/L [IIQ 0.9 ; 0.9], à H+1 de 1.7 g/L [IIQ 1.5 ; 1.9], et à H+2 de 1.5 g/L [IIQ 1.3 ; 1.6].

	GAJ n=364	HGPO n=165
Glycémie à jeun, g/L	1.0 [0.9 ; 1.0]	-
Glycémie H0 avant HGPO, g/L	-	0.9 [0.9 ; 0,9]
Glycémie H+1 après HGPO, g/L	-	1.7 [1.5 ; 1.9]
Glycémie H+2 après HGPO, g/L	-	1.5 [1.3 ;1.6]
Terme de dépistage, SA	12 [9 ; 14]	26 [25 ; 27]

Tableau 6. Caractéristiques du dépistage des deux groupes

Les valeurs sont exprimées en effectifs (%) pour les variables qualitatives , en moyennes \pm écarts-types les variables qualitatives gaussiennes et en médianes [IIQ] pour les variables quantitatives non gaussiennes

Abréviations IQQ, intervalle inter quartile

D. Insulinothérapie dans le groupe DGI précoce vs. DGI tardif

Comme attendu, l'initiation de l'insulinothérapie était significativement plus précoce dans le groupe DGI précoce, 25 SA [IIQ 20.0 ; 29.0] vs. 33 SA [IIQ 30.0 ; 35.0] dans le groupe DGI tardif ($p < 0.001$). Dans le groupe DGI précoce, les patientes insulínées par une insuline lente seule étaient plus nombreuses : 85.9% ($n=311$) vs. 69.5% ($n=114$) dans le groupe des patientes diagnostiquées par HGPO ($p < 0.001$). Au contraire, les patientes insulínées par insuline rapide seule dans le groupe DGI tardif vs. précoce (62.8% ($n=103$) vs. 51.4% ($n=186$); $p=0.015$) étaient à l'inverse plus nombreuses. Il n'existait pas de différence significative entre DGI précoce vs. tardif concernant le nombre de patientes traitées par un schéma combiné type basal-bolus.

La dose d'insuline totale initiale était significativement plus importante chez les patientes du groupe DGI tardif (7 UI [IIQ 4.0 ; 10.0] vs. 5 UI [IIQ 4.0 ; 8.0] pour le groupe DGI précoce ; $p=0.042$). Cependant, la dose totale d'insuline quotidienne à la fin de la grossesse était plus importante dans le groupe DGI précoce (18 UI [IIQ 8.0 ; 33.0] vs. 14 UI [IIQ 9.0 ; 21.0] pour le DGI tardif ; $p=0.006$). À terme, les patientes diagnostiquées précocement recevaient donc une dose d'insuline cumulée quotidienne plus importante que les patientes bénéficiant d'un dépistage tardif. Cependant, en cas de DGI tardif, les doses d'insuline à l'initiation du traitement étaient plus importantes.

	GAJ N= 364	HGPO N=165	Test utilisé	p-value
Terme mise en route insuline, SA	25.0 [20.0 ; 29.0]	33.0 [30.0 ; 35.0]	Wilcoxon	<0.001
Insuline lente, %	311 (85.9)	114 (69.5)	Khi-Deux	<0.001
Insuline rapide, %	186 (51.4)	103 (62.8)	Khi-Deux	0.015
Insuline lente + rapide, %	148 (40.9)	59 (36.0)	Khi-Deux	0.29
Dose insuline totale début, <i>UI</i>	5.0 [4.0 ; 8.0]	7.0 [4.0 ; 10.0]	Wilcoxon	0.042
Dose insuline totale fin, <i>UI</i>	18.0 [8.0 ; 33.0]	14.0 [.0 ; 21.0]	Wilcoxon	0.006
Dose insuline rapide début, <i>UI</i>	2.0 [0.0 ; 4.0]	3.0 [0.0 ; 6.0]	Wilcoxon	0.002
Dose insuline rapide fin, <i>UI</i>	4.0 [0.0 ; 15.0]	6.0 [0.0 ; 13.5]	Wilcoxon	0.33
Dose insuline lente début, <i>UI</i>	4.0 [3.0 ; 4.0]	3.0 [0.0 ; 4.0]	Wilcoxon	0.042
Dose insuline lente fin, <i>UI</i>	10.0 [4.0 ; 20.0]	6.0 [0.0 ; 12.0]	Wilcoxon	<0.001
Insuline/kg début, <i>UI/kg</i>	0.1 [0.0 ; 0.1]	0.1 [0.0 ; 0.1]	Wilcoxon	0.032
Insuline/kg fin, <i>UI/kg</i>	0.2 [0.1 ; 0.4]	0.2 [0.1 ; 0.3]	Wilcoxon	0.006

Tableau 7. Comparaison des dosages d'insuline dans chaque groupe

Les valeurs sont exprimées en effectifs (%) pour les variables qualitatives, en moyennes \pm écarts-types pour les variables qualitatives gaussiennes et en médianes [IIQ] pour les variables quantitatives non gaussiennes

Abréviations IQQ, intervalle inter quartile

Concernant l'analyse des schémas insuliniques, il semblerait que le groupe DGI précoce ait reçu plus d'insuline lente au début de la prise en charge que le groupe de dépistage tardif (4UI [IIQ 3.0 ; 4.0] vs. 3 UI [IIQ 0.0 ; 4.0] ; $p=0.042$) mais également à la fin de la prise en charge (10 UI [IIQ 4.0 ; 20.0] vs. 6 UI [IIQ 0.0 ; 12.0] ; $p<0.001$). La dose d'insuline rapide de début de prise en charge était cependant plus importante dans le groupe DGI tardif (3UI [IIQ 0.0 ; 6.0] vs. 2 UI [IIQ 0.0 ; 4.0]) que pour le groupe DGI précoce ; $p=0.002$. Il n'existait pas de différence significative concernant la dose d'insuline rapide à la fin de la prise en charge ($p=0.33$). Ces résultats nous précisent que les patientes atteintes de DGI précoce seraient insulínées à des doses plus faibles d'insuline rapide initialement que les patientes DGI tardive. Il semblerait que cette tendance s'inverse à la fin de la prise

en charge, puisque les taux d'insuline quotidienne chez les patientes diagnostiquées plus précocement s'avéreraient être plus importants mais à la faveur de plus fortes posologies d'insuline lente.

E. Survenue de complications obstétricales selon le terme du dépistage positif du DGI

L'analyse de la survenue de complications obstétricales et néonatales par sous-groupes a permis de mettre en évidence une différence significative uniquement concernant la macrosomie selon la courbe AUDIPOG avec une prévalence de 16.8% (n=61) dans le groupe DGI précoce vs. 9.7% (n=16) dans le groupe DGI tardif (p=0.032). L'analyse des autres complications n'était pas significativement différente d'un groupe à l'autre.

	GAJ N=364	HGPO N=165	Test utilisé	p-value
Macrosomie > 4000 g, %	104 (13.5)	53 (8.5)	Khi-Deux	0.10
Macrosomie selon Audipog, %	61 (16.8)	16 (9.7)	Khi-Deux	0.032
Macrosomie selon Gardosi, %	52 (14.3)	19 (11.5)	Khi-Deux	0.38
Extraction instrumentale, %	51 (14)	26 (15.8)	Khi-Deux	0.60
Déclenchement, %	141 (38.7)	71 (43)	Khi-Deux	0.44
Dystocie des épaules, %	15 (4.1)	6 (3.6)	Khi-Deux	0.79
ARCF, %	88 (24.2)	43 (26.1)	Khi-Deux	0.64
Transfert néonatalogie, %	16 (4.4)	3 (1.8)	Khi-Deux	0.14
Prématurité < 37 SA, %	15 (4.1)	4 (2.4)	Khi-deux	0.33
Pré éclampsie, %	8 (2.2)	1 (0.6)	Khi-Deux	0.29
SGA selon Audipog, %	26 (7.2)	15 (9.1)	Khi-Deux	0.44
SGA selon Gardosi, %	39 (10.7)	13 (7.9)	Khi-Deux	0.31
Césarienne, %	109 (29.9)	40 (24.2)	Khi-Deux	0.18

Tableau 8. Comparaison des complications obstétricales et néonatales entre les deux groupes
Les valeurs sont exprimées en effectifs (%) pour les variables qualitatives, en moyennes ± écarts-types les variables qualitatives gaussiennes et en médianes [IIQ] pour les variables quantitatives non gaussiennes

Abréviation IIQ, intervalle inter quartile, ARCF : Anomalie du Rythme Cardio Foetal

Au vu de ces résultats, nous avons souhaité évaluer si une différence significative existait concernant la proportion de macrosomie selon AUDIPOG et le type d'insuline reçu. Les résultats sont les suivants :

Macrosomie selon AUDIPOG,	Insuline rapide	Insuline lente	Insuline rapide + lente	Test utilisé	p-value
Oui (n=77)	12.7	8.5	19.8	Khi-Deux	0.02
Non (n=437)	87.3	91.5	80.2		

Tableau 9. Analyse des schémas insuliniques concernant les cas de macrosomie selon AUDIPOG
Les valeurs sont exprimées en effectifs (%) pour les variables qualitatives

Nous pouvons observer qu'il existe une différence significative entre les 3 groupes étudiés. Il y a significativement plus de macrosomie selon AUDIPOG dans le groupe « insuline rapide » (12.7%) que dans le groupe « insuline lente » (8.5%) et significativement plus de macrosomie dans le groupe « insuline lente + rapide » que dans les deux autres groupes.

IV. DISCUSSION

Au travers de cette étude, notre objectif était de déterminer si l'insulinothérapie différait entre les patientes atteintes de DGI, diagnostiquées précocement (par une glycémie à jeun avant 20 SA) vs. tardivement (par un test HGPO entre 24SA et 28SA). En effet, très peu d'études ont analysé, de manière précise, la proportion d'analogues lents et rapides dans les schémas thérapeutiques utilisés chez ces deux groupes de patientes atteintes de DGI. Nos résultats montrent, de manière intéressante, que les femmes présentant un DGI précoce ont un IMC prégestationnel plus important et plus d'antécédents personnels de DG, nécessitent en premier recours des analogues lents de l'insuline alors que ce sont les analogues rapides de l'insuline qui sont instaurés en premier recours chez les DGI tardif, et ont un risque statistiquement supérieur de donner naissance à un enfant macrosome et cela malgré une insulinothérapie optimisée.

En préconceptionnel, les femmes incluses dans les deux groupes ne présentaient aucune différence sur l'ensemble des caractéristiques analysées hormis qu'il existait un poids pré-conceptionnel (83.9 (\pm 18.7) vs. 77.4 (\pm 15.7) ; $p < 0.001$) et un IMC statistiquement plus élevés (30.5 (\pm 6.4) vs. 28.3 (\pm 5.5) ; $p < 0.001$), dans le groupe DGI précoce que dans le groupe DGI tardif . Il en est de même pour la proportion de femmes avec un antécédent de DG (38.5% vs. 39.4% ; $p < 0.001$). Que ce soit l'IMC pré-conceptionnel ou l'ATCD personnel de DG, tous deux sont des facteurs de risque de DG. La prévalence élevée du DGI précoce chez les femmes ayant un IMC élevé est d'autant plus préoccupante que l'épidémie mondiale d'obésité ne cesse de s'accroître et renforce la nécessité du dépistage précoce chez cette catégorie de femmes (45). Possiblement, une valeur seuil d'IMC pré-conceptionnel identifiant, avec une bonne sensibilité, les femmes à risque de DGI précoce pourrait être nécessaire afin de mieux individualiser les risques.

Ces caractéristiques sont concordantes avec d'autres cohortes récentes de la littérature comme celle de Mustapha. M & al. (29). Effectivement, dans cette cohorte irlandaise menée de 2012 à 2016 sur 1 471 patientes (ATLANTIC-DIP cohorte), les femmes avec un DG précoce présentaient également un IMC plus élevé (34.5 kg/m² vs. 31.9 kg/m², $p < 0.05$). Par ailleurs, dans un précédent travail issu du CHU de Lille, concernant 1 948 patientes présentant un DG, entre 2011 et 2016, les patientes avec un DGI précoce présentaient également un IMC pré-gestationnel plus élevé (29.9 kg/m² vs. 27.7 kg/m², $p < 0.001$) (21). Cependant, contrairement aux résultats de cette étude, nos taux moyens d'HbA1c ne diffèrent pas entre le groupe de DGI précoce et le groupe de DGI tardif (5.1 % versus 5.3%, $p < 0.001$) (21). Une étude italienne monocentrique parue en 2019, analysant les avantages d'une insulinothérapie en fonction du terme de dépistage (dépistage entre 16-18 SA vs. entre 24-28SA) avait également mis en évidence une tendance à une HbA1c plus basse dans le groupe de DG précoce (34 mmol/mol vs. 36 mmol/mol, $p < 0.001$) (30).

Par ailleurs, en ce qui concerne le dépistage au sein de chacun des groupes, les termes moyens de réalisation du dépistage précoce et tardif sont tous 2 en accord avec les recommandations usuelles (4). Enfin, la proportion de femmes présentant un DG nécessitant une insulinothérapie était bien plus importante dans le groupe DGI précoce que DGI tardif (68.8% vs. 31.2% ; $p < 0.05$). Cela est similaire à d'autres cohortes de grande envergure récentes (21,28,29).

Concernant l'insulinothérapie, dans le groupe DGI précoce, il est mis en évidence une initiation de l'insulinothérapie plus précoce, comme cela était attendu (25 SA [IIQ 20.0 ; 29.0] vs. 33 SA [IIQ 30.0 ; 35.0] dans le groupe DGI tardif ; $p < 0.001$). Pour autant, il est à noter que l'initiation se faisant en moyenne autour de la 25^{ème} SA (soit dans la période de réalisation de l'HGPO 24-28 SA), la légitimité du diagnostic précoce reste à affirmer. Lors d'un DGI précoce, le recours à un analogue lent de l'insuline était significativement plus fréquent 85.9% (n=311) vs. 69.5% (n=114) ; $p < 0.00$) alors même que dans le groupe DGI tardif, le recours à un analogue rapide de l'insuline était statistiquement plus courant (62.8% (n=103) vs. 51.4% (n=186) ; $p = 0.015$). La dose d'insuline totale cumulée à la fin de la prise en charge était également significativement plus importante dans le groupe de dépistage précoce (18 UI vs. 14UI, $p = 0.006$). Malheureusement, très peu d'études ont étudié les modalités de l'insulinothérapie avec précision en fonction du terme de dépistage.

Une étude rétrospective parue en 2021, menée à Florence, sur 1 974 patientes, s'est intéressée à l'analyse des besoins en insuline des patientes atteintes de DG (38). Trois groupes ont été formés, le premier groupe n'avait reçu que de l'insuline lente (D, 61.8%), un deuxième groupe avait reçu un schéma combiné d'insuline lente et rapide dit « schéma basal-bolus » (R+D, 28.3%) et enfin un troisième groupe n'avait reçu que de l'insuline rapide

(R, 9.9%). L'objectif principal était de rechercher les facteurs prédisposant à l'un ou l'autre des analogues. De manière générale, en comparant la population de patientes insulinées vs. non insulinées, les patientes ayant eu besoin d'insuline avaient plus fréquemment un IMC > 30 kg/m² (OR 1.86 IC(1.42-2.45)), plus d'antécédents familiaux de diabète de type 2 (OR 1.14 IC(1.01-1.29)), plus d'antécédents de diabète gestationnel (OR 1.81 IC(1.36-2.43)), un âge supérieur à 35 ans (OR 1. IC (1.02-1.48)) et enfin une glycémie à jeun lors d'HGPO plus élevée (OR 1.62 IC (1.34-1.96)). Concernant l'analyse des caractéristiques maternelles en fonction de l'insuline utilisée, les patientes ayant reçu un schéma R+D étaient plus âgées (34.2 vs. 35.4, p<0.005) comparativement aux patientes ayant reçu de l'insuline lente seule. Les patientes ayant reçu de l'insuline R présentaient plus fréquemment un IMC < 25 kg/m². Les patientes ayant reçu uniquement de l'insuline D ou une association R+D avait tendance à avoir un poids pré conceptionnel plus important (D : 68 kg vs. D+R 71.1, p<0.001) comparativement aux patientes ayant reçu de l'insuline rapide. Ces résultats sont concordants avec notre étude. En effet, nous avons également retrouvé dans le groupe de DG précoce un poids pré conceptionnel plus élevé (83.9 kg vs. 77.4 kg, p<0.001) avec conjointement une utilisation plus fréquente d'insuline lente. Le poids et l'IMC pré conceptionnel pourraient donc être des facteurs prédisposant à l'utilisation d'un analogue lent de l'insuline.

Dans notre étude, nous n'avons pas mis en évidence de différence significative concernant la proportion de patientes sous schéma basal-bolus en fonction du terme de dépistage, cependant elles représentent tout de même plus d'un tiers de chacun des 2 groupes. Une étude ancienne de 1999, publiée dans le *British Medical Journal* (BJM), montrait un meilleur contrôle glycémique ainsi qu'une HbA1c plus basse chez les patientes recevant 1 à 2 doses d'insuline lente par jour associées à 3 injections pré prandiales d'insuline rapide, comparativement aux patientes sous insuline lente seule. Concernant les complications

foetales, une diminution significative du taux d'hypoglycémies néonatales (OR 0.12 IC(0.002-0.97)) ainsi que du taux d'hyper bilirubinémies (OR 0.51 IC(0.29-0.91)) dans le groupe basal-bolus étaient notées. Aucun effet sur la macrosomie n'avait cependant été retrouvé (40).

Par ailleurs, une cohorte récente, menée aux Pays Bas, sur 1 104 patientes, a également essayé d'identifier des facteurs de risque maternels d'insulinothérapie. Leurs résultats allaient dans le sens de notre étude. En effet, dans le groupe de patientes insulénées vs. le groupe de patientes sous RHD seules, ils retrouvaient significativement plus d'IMC élevés (29.7 vs. 26.1, $p < 0.001$), plus de glycémies élevées à H+2 de la charge orale de glucose (10.8 mmol/L vs. 9.7 mmol/L, $p < 0.001$), une HbA1c plus élevée (5.7% vs. 5.3%, $p < 0.001$) et enfin une proportion de patientes diagnostiquées précocement (avant 24 SA) plus importante (35.1% vs. 17.8%, $p < 0.001$) (36).

Au cours de la grossesse, les besoins en insuline varient. Sur le plan physiopathologique, les modifications biologiques et hormonales induites par la grossesse permettent d'expliquer ces variations. Lorsque la sécrétion basale d'insuline est altérée, la glycémie à jeun du matin est impactée, l'insuline la plus adaptée pour palier à cette diminution est l'insuline lente d'action intermédiaire comme l'insuline DETEMIR. Cependant, lorsque les glycémies post prandiales sont hautes, l'insuline de choix sera l'insuline rapide ASPARTE (46). Les besoins en insuline augmentent tout au long de la grossesse, il n'est donc pas surprenant que la dose initiale d'insuline journalière soit plus importante dans le groupe DGI tardif. Une étude indienne s'est intéressée aux besoins insuliniques au cours de la grossesse. Selon eux, au premier trimestre, les besoins seraient théoriquement aux alentours de 0.7 UI/kg/jour et passeraient à 0.9 UI/kg/jour au troisième trimestre. Nous noterons que dans notre population, les besoins sont beaucoup plus faibles (0.2 UI/kg/jour

en fin de grossesse pour les deux groupes), ce qui reste néanmoins concordant avec la littérature (39,47). Ces ratios sont susceptibles de varier d'une patiente à une autre. En effet, une autre étude a analysé les différents besoins en insuline au troisième trimestre de grossesse des patientes et leurs impacts sur la survenue de complications materno-fœtales. Trois groupes ont été formés : un groupe avec dont les ratios en insuline étaient < 0.13 UI/kg/jour (sensibilité forte à l'insuline), un groupe dont les ratios étaient compris entre $0.14-0.42$ UI/kg/jour (groupe contrôle) et un groupe dit « résistant à l'insuline » avec des ratios > 0.42 UI/kg/jour. L'insuline utilisée était une insuline lente type DETEMIR. Le groupe résistant à l'insuline avait des glycémies à jeun au premier trimestre plus importantes (5.66 mmol/L, $p < 0.001$) (48). Ces résultats semblent concordants avec notre étude, justifiant les besoins en insuline basale plus importants, peut-être en lien avec une insulino-résistance plus importante en cas de DGI précoce.

Concernant les issues défavorables de grossesse, seule une différence significative concernant l'excès de poids à la naissance exprimé en LGA selon AUDIPOG existait dans le groupe de DGI précoce (16.8% vs. 9.7% ; $p=0.0032$) dans notre étude. Il n'existait, par ailleurs, aucune autre différence significative entre les deux groupes. Environ 25% des femmes présentant un DG donneront donc naissance à un enfant « gros » pour l'âge gestationnel, malgré une insulinothérapie. Ce taux est quasiment trois fois supérieur à la population générale où la macrosomie ne représente que 8.7% des naissances ($+ 5\%$ par rapport à 2016) (3). Par ailleurs, il est à noter qu'aucune différence n'existait entre les 2 groupes lorsque l'évaluation du LGA était évalué par Gardosi. Ce résultat n'est pas surprenant puisqu'il est reconnu que les courbes de Gardosi sont associées à une meilleure évaluation des SGA, au détriment des nouveaux-nés LGA. Une cohorte de faible effectif, menée à Helsinki et publiée en 2002, avait étudié deux groupes de patientes atteintes de DG dépistées par une HGPO entre 24 et 28 SA. Un groupe de 11 patientes a été traité par

3 injections d'insuline rapide avant chaque repas (respectivement 4 UI, 6 UI, 4 UI) et un groupe de 12 patientes traité par un analogue lent à la dose initiale de 14 UI. L'analyse des complications materno-fœtales était également en faveur d'un poids de naissance plus important dans le groupe traité par insuline lente (3 943 g vs. 3 079 g, $p=0.005$). Le risque de macrosomie était également plus élevé dans le groupe traité par insuline lente uniquement (4 nouveaux-nés macrosomes vs. aucun, $p=0.005$) (37). Ces résultats sont à modérer étant donné la taille de l'échantillon. En 2021, Mustafa. M and al., avait également étudié l'effet d'une prise en charge précoce dans une cohorte rétrospective. Comme nous, mais après ajustement sur les facteurs de risque maternels, il persistait une augmentation du risque de LGA dans le groupe de DG précoce (OR 2.7 (1.82-4.05)) (29). Ces études confortent l'importance de l'insuline rapide dans le contrôle des pics hyperglycémiques post-prandiaux et leur rôle dans l'apparition d'une macrosomie (49). D'ailleurs, nous noterons que la présence d'une macrosomie selon Audipog était significativement plus importante lors de l'utilisation d'insuline rapide seule ou en combinaison avec de l'insuline lente (12.7% et 19.8%, respectivement), que dans le groupe insuline lente seule (8.5%) dans notre étude.

Pour autant, d'autres études confirment une survenue similaire de complications materno-fœtales entre DG précoce et DG tardif. En effet, Bianchi. C and al., dans une étude italienne comparant les issues de grossesse en fonction du terme de dépistage (précoce vs. tardif), n'ont retrouvé aucune différence entre les deux groupes concernant la survenue des principales complications (césariennes, extraction, prématurité, macrosomie, poids de naissance, LGA ou SGA) (30). L'étude de Cosson. E and al., publiée en 2018, allait également en ce sens, puisqu'aucune différence significative sur le critère de jugement principal n'avait été retrouvée en fonction du terme de dépistage (pré éclampsie, LGA, dystocie des épaules) (28). Une cohorte rétrospective australienne a été réalisée en 2016, analysant 769 patientes classées en deux groupes : DG précoce diagnostiqué avant 24 SA

et DG tardif diagnostiqué après 24 SA. La survenue de complications materno-fœtales était similaire entre les 2 groupes. Seul un taux d'extractions instrumentales plus important pour le groupe de DG tardif (19% vs. 11.3%, $p= 0.03$) était retrouvé ; ce qui diffère de nos résultats (31). Par ailleurs, une autre étude rétrospective réalisée de 2011-2016, comparant un groupe DG précoce et un groupe DG tardif, n'avait mis en évidence aucune différence concernant les doses d'insuline ou encore le risque de LGA entre ces 2 groupes (33). Une cohorte écossaise réalisée en 2016 avait, quant à elle, montré un réel effet bénéfique avec une diminution de la survenue du critère de jugement principal (macrosomie, césarienne et survenue d'une hypoglycémie néonatale) dans le DG précoce vs. DG tardif (41.2% versus 30.0%, OR 0.62 IC (0.43-0.91)) (32).

Certaines études ont, contrairement à la nôtre, mis en évidence un effet « délétère » de l'insulinothérapie. Elles mettaient en évidence plus de transferts en néonatalogie ou encore de prématurités dans le groupe DGI précoce que nous n'avons pas mis en évidence dans ce travail (29,35). Cependant, il est à noter que, contrairement à nous, ces travaux prenaient en compte l'ensemble des femmes diagnostiquées et non pas uniquement les femmes insulinées. De la même manière, différents articles suggéraient la présence d'un excès de SGA dans les DG de diagnostic précoce, avec une imputabilité supposée de l'insulinothérapie, que nous n'avons pas retrouvé dans notre cohorte ($p > 0.05$) (34,50). Immanuel and al., retrouvait, quant à lui, également un sur risque de mortalité périnatale dans le groupe de DG précoce (RR 3.58 IC(1.91-6.71)) ainsi qu'un sur risque d'hypoglycémie néonatale (RR 1.61 IC(1.02-2.55)) (22). Ces paramètres n'ont pu être étudiés dans notre travail. Enfin, à l'instar d'autres travaux, notre travail n'a pas mis en évidence d'excès de prématurité, de transfert en soins intensifs néonataux ($p < 0.05$) (27). Possiblement, existe-t-il un effet centre puisque la fréquence de ces événements est bien

plus faible dans notre centre (respectivement environ 4% dans le groupe DGI précoce vs. environ 2% dans le groupe DGI tardif ; $p < 0.05$).

Nos résultats posent la question du bénéfice d'un traitement précoce du DG sur la prévention des complications materno-fœtales et suggèrent que, malgré une insulinothérapie débutée précocement, intensifiée et adaptée au cours de la prise en charge du DGI précoce, le risque de macrosomie reste supérieur à celui d'un DGI tardif. Pourtant, les bénéfices de l'insulinothérapie dans la prévention de la macrosomie sont connus de la littérature. Une méta-analyse, réalisée de 1990 à 2021, regroupant 156 études comparant des patientes traitées par insuline vs. RHD seules confirmait l'augmentation du risque de macrosomie dans les groupes sans insuline (OR 1.7 IC 95% (1.23 ; 2.36)). Ce risque n'était plus significatif dans le groupe de DG traité par insuline (OR 1.6 IC 95% (0.92; 2.66)) (15). Au-delà de la macrosomie, les bénéfices de l'insulinothérapie sont multiples sur la prévention des complications materno-fœtales de manière générale. En 2005, la cohorte australienne ACHOIS, a évalué l'efficacité de la prise en charge associant une prise en charge diététique, un contrôle glycémique par glycémie capillaire et une insulinothérapie chez des patientes enceintes atteintes de diabète gestationnel (11). Le critère de jugement principal était un critère composite regroupant les complications périnatales graves telles que la dystocie des épaules, les fractures osseuses ou encore l'atteinte des plexus. Comparativement au groupe contrôle, une diminution des complications périnatales graves dans le groupe traité par insuline et RHD était retrouvée comparativement au groupe contrôle (1% vs. 4% : RR ajusté 0.33 (0.14-0.75) ; $p = 0.001$). Malgré tout, la discussion du dépistage et de la prise en charge du DG précoce est encore controversée et d'actualité comme le prouvent les 2 tribunes accordées par le prestigieux *New England Journal of Medicine* en 2022 (23,24).

La principale force de notre étude est probablement la qualité de l'échantillon. En effet, 97% de notre échantillon est porteur d'au moins un facteur de risque de DG selon les recommandations officielles de dépistage en France. Le recueil de données a été réalisé de manière standardisée et de façon systématique pour chaque patiente réduisant le nombre de données manquantes. Enfin, le caractère monocentrique nous permet de certifier d'une homogénéité de prise en charge de l'ensemble des patientes. Notons également que cette étude est originale, de par le faible nombre d'articles traitant à l'heure actuelle de cette thématique. Malgré tout, il persiste quelques limites. Parmi les limites, notons la réalisation de celle-ci durant l'épidémie de COVID-19. Cette épidémie a probablement influencé le mode de vie des patientes, en les rendant probablement plus sédentaires et in fine, augmentant possiblement le recours à l'insulinothérapie. De plus, durant l'épidémie, le suivi a été impacté. Les rendez-vous de suivi se faisaient essentiellement en visioconférence. Nous ne pouvons exclure un éventuel impact sur le versant éducationnel et la rigueur du suivi. Le caractère monocentrique peut également constituer une limite et un biais de sélection potentiel. L'aspect rétrospectif ne nous a pas permis de recueillir certaines variables d'intérêt telles la présence d'hypoglycémies néonatales, d'hémorragies de la délivrance, le gain de poids gestationnel ou encore le contrôle glycémique. Or, ces facteurs ont d'ores et déjà été décrits comme associés au DG. Enfin, tout au long de cette discussion sont abordées différentes cohortes avec des résultats tantôt similaires, tantôt différents des nôtres. Il reste important de noter que d'une part, les recommandations de dépistage varient d'un pays à un autre ainsi que les recommandations de prise en charge limitant ainsi la comparaison des résultats entre eux (22).

V. CONCLUSION

Au regard de ces résultats, nous pouvons à présent affirmer qu'il existe des différences caractéristiques entre les femmes présentant un DGI précoce vs. tardif. Effectivement, 3 différences essentielles entre les femmes insulinées après un dépistage précoce vs. tardif, sont mises en lumière:

1. Les femmes présentant un DGI précoce ont un IMC prégestationnel plus important que celles présentant un DGI tardif, suggérant la nécessaire optimisation métabolique préconceptionnelle.
2. Les femmes DGI précoce nécessitent en premier recours des analogues lents de l'insuline alors que ce sont les analogues rapides de l'insuline qui sont instaurés en premier recours chez les DGI tardif, suggérant des mécanismes d'implication de l'hyperglycémie différents.
3. En comparaison aux DGI tardifs, les femmes avec un DGI précoce ont un risque statistiquement supérieur de donner naissance à un enfant macrosome et cela malgré une insulinothérapie optimisée. Possiblement, existe-t-il une association avec l'IMC prégestationnel ?

Des études complémentaires seront nécessaires afin de confirmer l'ensemble de ces résultats et afin de déterminer les mécanismes d'implication menant à la macrosomie fœtale dans le groupe DGI précoce malgré un contrôle glycémique précoce et satisfaisant par insulinothérapie.

VI. PERSPECTIVES

1 - Une analyse multivariée aurait été intéressante afin de rechercher l'influence des caractéristiques maternelles et des paramètres biologiques sur les différences observées concernant les schémas insuliniques notamment concernant le poids et l'IMC maternel en

préconception qui étaient significativement plus importants dans le groupe de dépistage précoce.

2- Par ailleurs, il persiste un risque de macrosomie fœtale dans le groupe DGI précoce, malgré une insulinothérapie optimisée. Cela pose la question de la légitimité de cette insulinothérapie précoce. Une comparaison avec un groupe de DG précoce, indemne de tout insulinothérapie (refus, retard à l'initiation, ...), semble être une perspective intéressante pour répondre à cette interrogation. D'autres études semblent nécessaires afin de confirmer ces premiers résultats pour qu'ils puissent à terme guider au mieux la prise en charge quotidienne des Obstétriciens et Diabétologues afin d'individualiser les femmes les plus à risque, notamment de macrosomie.

3- Ces résultats pourraient représenter les prémices d'une « standardisation » de la prise en charge afin de la rendre accessible aux médecins généralistes et de pouvoir, dans l'attente du rendez-vous de suivi par le Diabétologue, initier/adapter les doses pour une prise en charge optimale et précoce des patientes, d'autant plus, que de nombreux médecins généralistes se sentent en difficulté dans la gestion de ces situations, et préfèrent déléguer le suivi aux sages-femmes et aux gynécologues. Effectivement, la mise en place de schémas thérapeutiques à l'intention des médecins généralistes pourrait permettre également de « soulager » les services de Diabétologie, soumis à une influence croissante du DG en France. Une étude s'est penchée sur ce sujet (39). Un premier groupe de patientes atteintes de DG en 2016 a été comparé à un groupe de patientes atteintes de DG en 2018 et traitées selon deux schémas différents. Le premier groupe a bénéficié d'une prise en charge avec initiation et incrémentation des doses par le diabétologue à chaque consultation ou par l'infirmière spécialisée et le deuxième groupe a bénéficié d'une prise en charge selon un schéma pré-établi par l'algorithme et modifié uniquement par la patiente

elle-même en suivant cet algorithme (figure 8). Le traitement consistait en la mise en place d'une dose théorique de 14 UI d'insuline lente à l'initiation du traitement (correspondant à 0.2 UI/Kg en moyenne) avec des paliers d'incrémentations de 4 UI. Les résultats étaient en faveur d'une dose cumulée d'insuline à 36 SA plus importante chez les femmes ayant suivi l'algorithme (36.4 vs. 53.1 UI ; $p=0.0027$), une diminution du poids de naissance (0.92 vs. 0.34 : $p=0.005$) et une glycémie à jeun plus faible à 36 SA (5.12 mmol/L vs. 4.57 mmol/L ; $p=0.031$). La proportion de LGA était significativement plus faible pour le groupe ayant suivi l'algorithme (36.7 vs. 9.7% ; $p=0.001$). Il n'y avait pas de différence significative concernant la proportion de SGA. Cependant, d'autres données concernant les bénéfices d'une telle standardisation de la prise en charge semblent nécessaires avant toute généralisation.

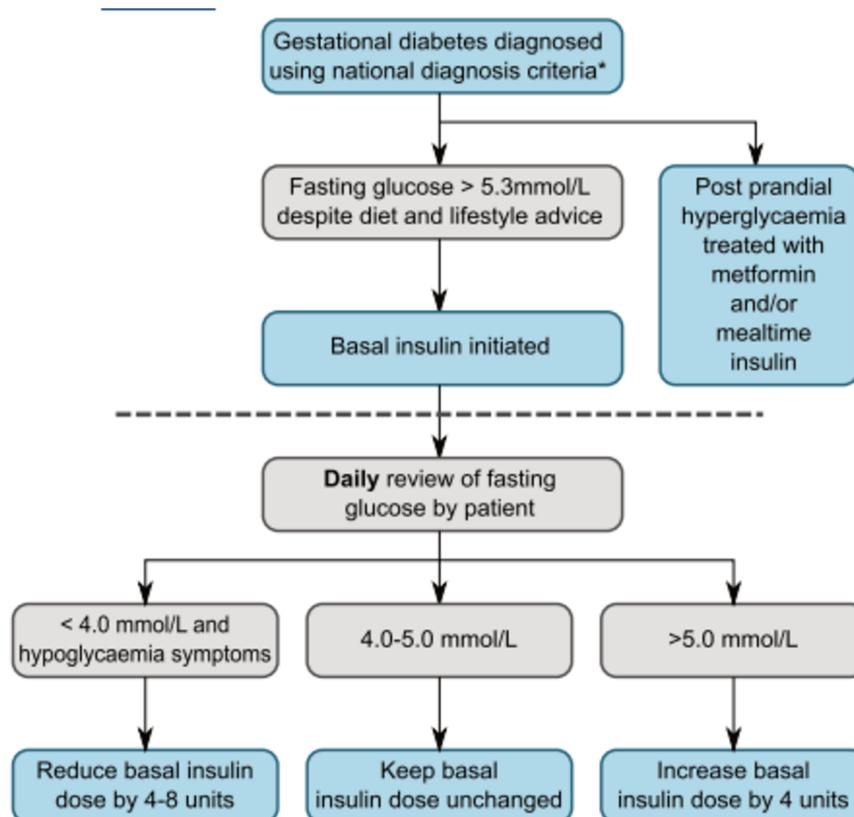


Figure 8. Algorithme proposé de prise en charge du diabète (39)

4- Nos résultats confirment l'importance et le rôle primordial de la Médecine de ville, concernant le repérage de ces femmes d'âge conceptionnel avec des IMC élevés. En effet,

cela pourrait permettre de les guider dans un parcours d'optimisation pondérale/métabolique avant tout projet de maternité.

VII. BIBLIOGRAPHIE

1. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 15 sept 2023]. Rapport de synthèse sur le dépistage et le diagnostic du diabète gestationnel. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_272475/fr/rapport-de-synthese-sur-le-depistage-et-le-diagnostic-du-diabete-gestationnel
2. Diabète et grossesse [Internet]. [cité 21 août 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/diabete/diabete-et-grossesse>
3. newround. Enquête nationale périnatale : résultats de l'édition 2021 [Internet]. Salle de presse de l'Inserm. 2022 [cité 25 août 2023]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/enquete-nationale-perinatale-resultats-de-ledition-2021/65757/>
4. Masson E. EM-Consulte. [cité 15 sept 2023]. Expert consensus on gestational diabetes mellitus. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/276422/expert-consensus-on-gestational-diabetes-mellitus>
5. EPOPé [Internet]. [cité 15 sept 2023]. [[:fr]]Les Enquêtes Nationales Périnatales[:en]French National Perinatal Surveys[:]. Disponible sur: <https://www.xn--epop-inserm-ebb.fr/grandes-enquetes/enquetes-nationales-perinatales>
6. Blondel B, Coulm B, Bonnet C, Goffinet F, Le Ray C. Trends in perinatal health in metropolitan France from 1995 to 2016: Results from the French National Perinatal Surveys. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 1 déc 2017;46(10):701-13.
7. chevalier.n@chu-nice.fr. Item 255 - Diabète gestationnel [Internet]. Société Française d'Endocrinologie. 2022 [cité 7 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.s fendocrino.org/item-255-diabete-gestationnel/>
8. Vambergue A, Fontaine P, Puech F. Physiopathologie du diabète gestationnel. 2021;31.
9. Queheille K. Prise en charge et suivi du diabète chez la femme enceinte (pré-conceptionnel et gestationnel).
10. CNGOF physiopath [Internet]. [cité 26 août 2023]. Disponible sur: <http://www.cngof.net/E-book/GO-2016/44-ch37-469-476-9782294715518-nutrition-G.html>
11. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. Effect of Treatment of Gestational Diabetes Mellitus on Pregnancy Outcomes. *N Engl J Med.* 16 juin 2005;352(24):2477-86.

12. Metzger and al. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes: The HAPO Study Cooperative Research Group. *Obstet Gynecol Surv.* oct 2008;63(10):615-6.
13. Cosson E, Jaber Y, Assad N, Pharisien I, Sandre-Banon D, Lormeau B, et al. P41 Considérer l'origine ethnique peut-il aider au dépistage sélectif du diabète gestationnel ? *Diabetes Metab.* 1 mars 2014;40:A39.
14. Casey BM, Lucas MJ, McIntire DD, Leveno KJ. Pregnancy Outcomes in Women With Gestational Diabetes Compared With the General Obstetric Population. *Obstet Gynecol.* 1 déc 1997;90(6):869-73.
15. Ye W, Luo C, Huang J, Li C, Liu Z, Liu F. Gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *The BMJ.* 25 mai 2022;377:e067946.
16. Billionnet C, Mitanchez D, Weill A, Nizard J, Alla F, Hartemann A, et al. Gestational diabetes and adverse perinatal outcomes from 716,152 births in France in 2012. *Diabetologia.* 2017;60(4):636-44.
17. 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.* 1 juill 2016;59(7):1396-9.
18. Shah BR, Retnakaran R, Booth GL. Increased Risk of Cardiovascular Disease in Young Women Following Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 1 août 2008;31(8):1668-9.
19. Kramer CK, Campbell S, Retnakaran R. Gestational diabetes and the risk of cardiovascular disease in women: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia.* 1 juin 2019;62(6):905-14.
20. Fraser A, Lawlor DA. Long-Term Health Outcomes in Offspring Born to Women with Diabetes in Pregnancy. *Curr Diab Rep.* 2014;14(5):489.
21. Vambergue A, Raynaud A, Caron A, Thinat S, Cazaubiel M, Karrouz W, et al. Diabète gestationnel précoce versus diabète gestationnel tardif : analyse des issues de grossesses dans une cohorte de 2948 patientes. *Ann Endocrinol.* sept 2018;79(4):209.
22. Immanuel J, Simmons D. Screening and Treatment for Early-Onset Gestational Diabetes Mellitus: a Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Diab Rep.* 1 oct 2017;17(11):115.
23. Greene MF. Drawing the Line on Glycemia in Pregnancy. *N Engl J Med.* 18 août 2022;387(7):652-4.

24. Crowther CA, Samuel D, McCowan LME, Edlin R, Tran T, McKinlay CJ. Lower versus Higher Glycemic Criteria for Diagnosis of Gestational Diabetes. *N Engl J Med*. 18 août 2022;387(7):587-98.
25. Nutrition et diabète gestationnel | Société Francophone du Diabète [Internet]. [cité 15 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.sfdiabete.org/mediatheque/kiosque/le-coin-de-la-biblio/nutrition-et-diabete-gestationnel>
26. Lapolla A, Grazia Dalfrà M, Romoli E, Bonomo M, Moghetti P. Use of Insulin Lispro Protamine Suspension in Pregnancy. *Adv Ther*. 2015;32(10):888-905.
27. Blumer I, Hadar E, Hadden DR, Jovanović L, Mestman JH, Murad MH, et al. Diabetes and Pregnancy: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 nov 2013;98(11):4227-49.
28. Cosson E. EM-Consulte. [cité 25 août 2023]. Early screening for gestational diabetes mellitus is not associated with improved pregnancy outcomes: an observational study including 9795 women. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1321393/early-screening-for-gestational-diabetes-mellitus->
29. Mustafa M, Bogdanet D, Khattak A, Carmody LA, Kirwan B, Gaffney G, et al. Early gestational diabetes mellitus (GDM) is associated with worse pregnancy outcomes compared with GDM diagnosed at 24–28 weeks gestation despite early treatment. *QJM Int J Med*. 1 janv 2021;114(1):17-24.
30. Bianchi C, de Gennaro G, Romano M, Battini L, Aragona M, Corfini M, et al. Early vs. standard screening and treatment of gestational diabetes in high-risk women – An attempt to determine relative advantages and disadvantages. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 1 juin 2019;29(6):598-603.
31. Clarke E, Cade TJ, Brennecke S. Early Pregnancy Screening for Women at High-Risk of GDM Results in Reduced Neonatal Morbidity and Similar Maternal Outcomes to Routine Screening. *J Pregnancy*. 29 janv 2020;2020:e9083264.
32. Ryan DK, Haddow L, Ramaesh A, Kelly R, Johns EC, Denison FC, et al. Early screening and treatment of gestational diabetes in high-risk women improves maternal and neonatal outcomes: A retrospective clinical audit. *Diabetes Res Clin Pract*. 1 oct 2018;144:294-301.
33. Oriot P, Selvais P, Radikov J, Jacobs JL, Gillemann U, Loumaye 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*. 1 févr 2014;69(1):8-11.

34. Simmons D, Nema J, Parton C, Vizza L, Robertson A, Rajagopal R, et al. The treatment of booking gestational diabetes mellitus (TOBOGM) pilot randomised controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. déc 2018;18(1):1-8.
35. Hosseini E, Janghorbani M, Shahshahan Z. Comparison of risk factors and pregnancy outcomes of gestational diabetes mellitus diagnosed during early and late pregnancy. *Midwifery*. 1 nov 2018;66:64-9.
36. Koefoed AS, McIntyre HD, Gibbons KS, Poulsen CW, Fuglsang J, Ovesen PG. Predicting the Need for Insulin Treatment: A Risk-Based Approach to the Management of Women with Gestational Diabetes Mellitus. *Reprod Med*. sept 2023;4(3):133-44.
37. Pöyhönen-Alho M, Teramo K, Kaaja R. Treatment of Gestational Diabetes with Short- or Long-Acting Insulin and Neonatal Outcome: A Pilot Study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2002;81(3):258-9.
38. Mecacci F, Lisi F, Vannuccini S, Ottanelli S, Rambaldi M, Serena C, et al. Different Gestational Diabetes Phenotypes: Which Insulin Regimen Fits Better? *Front Endocrinol*. 1 mars 2021;12:630903.
39. McGovern AP, Hirwa KD, Wong AK, Holland CJE, Mayne I, Hashimi A, et al. Patient-led rapid titration of basal insulin in gestational diabetes is associated with improved glycaemic control and lower birthweight. *Diabet Med*. 1 oct 2022;39(10):e14926.
40. Nachum Z, Ben-Shlomo I, Weiner E, Shalev E. Twice daily versus four times daily insulin dose regimens for diabetes in pregnancy: randomised controlled trial. *BMJ*. 6 nov 1999;319(7219):1223-7.
41. Texte des recommandations. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. déc 2010;39(8):S338-42.
42. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. sept 2005;34(5):513.
43. Verspyck E, Gascoïn G, Senat MV, Ego A, Simon L, Guellec I, et al. Les courbes de croissance anté- et postnatales en France – recommandations pour la pratique clinique du Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) et de la Société française de néonatalogie (SFN). *Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie*. sept 2022;50(9):570-84.
44. myDiabby France [Internet]. [cité 15 sept 2023]. La plateforme diabète myDiabby Healthcare. Disponible sur: <https://www.mydiabby.com>
45. Harreiter, Jurgen. IADPSG and WHO 2013 Gestational Diabetes Mellitus Criteria

Identify Obese Women With Marked Insulin Resistance in Early Pregnancy | Diabetes Care | American Diabetes Association [Internet]. [cité 23 sept 2023]. Disponible sur: <https://diabetesjournals.org/care/article/39/7/e90/37364/IADPSG-and-WHO-2013-Gestational-Diabetes-Mellitus>

46. Magon N, Seshiah V. Gestational Diabetes Mellitus: Insulinic Management. *J Obstet Gynaecol India*. avr 2014;64(2):82-90.
47. Durnwald, Celeste. Gestational diabetes mellitus: Glucose management and maternal prognosis - UpToDate [Internet]. [cité 24 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.uptodate.com/contents/gestational-diabetes-mellitus-glucose-management-and-maternal-prognosis#H36548474>
48. Koren R, Hochman Y, Koren S, Ziv-Baran T, Wiener Y. Insulin treatment of patients with gestational diabetes: does dosage play a role? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 3 mars 2020;35:1-7.
49. González-Quintero VH, Istwan NB, Rhea DJ, Rodriguez LI, Cotter A, Carter J, et al. The Impact of Glycemic Control on Neonatal Outcome in Singleton Pregnancies Complicated by Gestational Diabetes. *Diabetes Care*. 1 mars 2007;30(3):467-70.
50. Langer O, Levy J, Brustman L, Anyaegbunam A, Merkatz R, Divon M. Glycemic control in gestational diabetes mellitus--how tight is tight enough: small for gestational age versus large for gestational age? *Am J Obstet Gynecol*. sept 1989;161(3):646-53.

TABLES ET FIGURES

- Figure 1 :** Prévalence des facteurs de risque de diabète gestationnel
- Figure 2 :** Physiopathologie de la régulation du glucose
- Figure 3 :** Relation entre glycémie maternelle et morbidité materno-foetale dans l'étude HAPO
- Figure 4 :** Stratégie de dépistage des hyperglycémies durant la grossesse (source CEEDMM, 2021, d'après les recommandations de la SFD et du CNGOF)
- Figure 5 :** Risques de complications materno-foetales en fonction du type de diabète
- Figure 6 :** Exemple de relevé glycémique sur l'application My Diabby®
- Figure 7 :** Flowchart de la population d'étude
- Figure 8 :** Algorithme de prise en charge du diabète gestationnel
- Tableau 1 :** Besoins énergétiques quotidiens durant la grossesse selon la *Société Française de Diabétologie*
- Tableau 2 :** Références bibliographiques
- Tableau 3 :** Objectifs glycémiques au cours du diabète gestationnel proposés par l'*International Association of Diabetes Pregnancy Study Group*
- Tableau 4 :** Descriptif des caractéristiques cliniques maternelles
- Tableau 5 :** Descriptif des caractéristiques cliniques maternelles en fonction du terme de dépistage
- Tableau 6 :** Caractéristiques du dépistage des deux groupes
- Tableau 7 :** Comparaison des dosages d'insuline dans chaque groupe
- Tableau 8 :** Comparaison des complications obstétricales et néonatales entre les deux groupes
- Tableau 9 :** Analyse des schémas insuliniques concernant les cas de macrosomie selon AUDIPOG

AUTEURE : Nom : SZCZYPA

Prénom : Pauline

Date de soutenance : 10 Octobre 2023

Titre de la thèse : Insulinothérapie dans le diabète gestationnel (DG) : Analyse observationnelle, rétrospective, et comparative entre DG précoce versus DG tardif chez 529 femmes.

Thèse - Médecine - Lille 2023

Cadre de classement : Médecine Générale

Mots-clés : Diabète gestationnel, dépistage, insulinothérapie, complications materno-fœtales

Résumé :

Contexte : Après dépistage, le diabète gestationnel (DG) se dichotomise entre DG de diagnostic précoce (avant 20 SA) versus tardif (diagnostiqué par HGPO entre 24 et 28 SA). Or, les besoins en insuline semblent diverger entre ces 2 groupes. L'objectif principal de notre étude était de comparer les schémas insuliniques en fonction du terme de dépistage.

Patients et méthode : Étude observationnelle, rétrospective menée au CHRU de Lille, entre le 1er Janvier 2019 et le 31 Décembre 2020. Seules les patientes ayant reçu de l'insuline durant leur grossesse étaient incluses (n= 573) et réparties dans deux groupes : DG précoce (n=364) vs. DG tardif (n=165). Les schémas insuliniques ont été comparés : type d'insuline, dose, terme d'initiation. La prévalence des complications materno-fœtales, notamment de la macrosomie fœtale, entre les 2 groupes a également été comparée.

Résultats : L'âge maternel moyen était de 33 ans (± 5.3), l'IMC moyen était de 29.9 kg/m² ($\pm 6.2\%$). L'HbA1c moyenne au diagnostic était de 5.2% (± 0.3). L'IMC pré-gestationnel et les ATCDs de DG étaient plus fréquents dans le groupe DGI précoce (p<0.05). Dans le groupe DGI précoce, l'utilisation d'insuline lente seule était plus fréquente (85.9% vs. 69.5% ; p<0.001). Dans le groupe DGI tardif, l'utilisation d'insuline rapide seule était plus fréquente (62.8% vs. 51.4% ; p=0.0015). La dose d'insuline totale journalière à la fin de la prise en charge était significativement plus élevée dans le groupe DGI précoce (18 UI vs. 14 UI ; p= 0.006). Par ailleurs, seule la macrosomie selon AUDIPOG était significativement plus fréquente dans le groupe DGI précoce (16.8% vs. 9.7%, p = 0.032). Aucune différence n'existait concernant les autres complications materno-fœtales entre les deux groupes.

Discussion : Les femmes présentant un DGI précoce présentent plus d'ATCDs de DG et un IMC préconceptionnel plus important. Également, un recours à l'insuline lente seule est plus fréquent dans ce groupe, à l'inverse du groupe DGI tardif où l'insuline rapide est plus fréquente suggérant des mécanismes d'implication différents. Cependant, malgré une introduction/optimisation de l'insulinothérapie précocement dans le groupe DGI précoce, celui-ci présente un risque supérieur de LGA en comparaison au DGI tardif.

Composition du Jury :

Président : Professeur SUBTIL Damien

Assesseurs : Professeur VAMBERGUE Anne

Professeur BAYEN Marc

Directrice de thèse : Docteur LEMAITRE Madleen