



Thèse

2004

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

Facteurs prédictifs d'une intolérance au glucose après un diabète gestationnel

Guillermin-Spahr, Marie-Luce

How to cite

GUILLERMIN-SPAHR, Marie-Luce. Facteurs prédictifs d'une intolérance au glucose après un diabète gestationnel. Doctoral Thesis, 2004. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:268

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:268>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:268](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:268)

Université de Genève

Faculté de Médecine
Section de Médecine Clinique
Département de Santé et de
Médecine Communautaires
Service d'Enseignement
Thérapeutique pour Maladies
Chroniques

Thèse préparée sous la direction du
Professeur Alain Golay

FACTEURS PREDICTIFS D'UNE INTOLERANCE AU GLUCOSE APRES UN DIABETE GESTATIONNEL

THESE

Présentée à la Faculté de Médecine
De l'Université de Genève
Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Marie-Luce Guillermin Spahr
de Lancy (Genève) et Sion (Valais)

Genève, 2004

Plan (N° des pages)

1.Le métabolisme du glucose

- 1.a. Rappel physiologique (4,5)
- 1.b. Rôle de l'insuline (5-9)
- 1.c. Le diabète (9-13)

2.Le métabolisme du glucose lors de grossesse normale

- 2.a. Modifications du métabolisme du glucose lors de la grossesse normale (13-15)

3.Exploration des troubles de la tolérance au glucose et du diabète

- 3.a. Dosage du glucose (15,16)
- 3.b. Dosage de l'insuline et du C-peptide (16)
- 3.c. Dosage des autoanticorps (17)
- 3.d. Dosage de l'hémoglobine glyquée (17,18)
- 3.e. Dosage de la leptine (18)
- 3.f. Hyperglycémie provoquée par voie orale (18,19)
- 3.g. Nouveaux critères diagnostiques du diabète (20,21)

4.Le diabète gestationnel

- 4.a. Définition et critères diagnostiques (21,22)
- 4.b. Données épidémiologiques (23)
- 4.c. Les facteurs de risques de diabète gestationnel (23,24)
- 4.d. Un dépistage est-il justifié ? (24-25)
- 4.e. Les différents tests de dépistage du diabète gestationnel (26)

5.Les causes du diabète gestationnel

- 5.a. Hypothèses physiopathologiques (27,28)
 - 5.b.1. Résistance à l'insuline (28)
 - 5.b.2. Troubles de la sécrétion insulinaire (28,29)
 - 5.b.3. Autoimmunité (29)
 - 5.b.4. Autre (29)

6.Conséquences du diabète gestationnel

- 6.a. Risques pour la mère durant la grossesse (30)
- 6.b. Risques fœto-placentaire (30,31)
- 6.c. Récidive de diabète gestationnel lors de grossesse ultérieure (31)
- 6.d. DG et risque ultérieur de diabète (32,33)
- 6.e. Conséquences à long terme du diabète gestationnel chez l'enfant (33,34)

7. Etude clinique : Identification de facteurs de risques d'intolérance au glucose dans la période du post partum chez des patientes atteintes de diabète gestationnel

7.a.Introduction (36)

7.b . Buts de l'étude (38)

7.c.Patients et Méthodes (38-41)

7.d.Résultats (42-46)

7.e.Conclusions et Discussion (46-50)

8. La prise en charge du diabète gestationnel (50-54)

9.Conclusions (54)

10. Remerciements (55)

11. Références (55-61)

Figures : **N°1 :** test de tolérance au glucose effectué en post partum (42)
 N°2 : Relation entre risque de test HGPO anormal en post partum, BMI et glycémie 1 heure post prandiale (59 bis)
 N°3 : Relation entre risque de test HGPO anormal en post partum, BMI et glycémie 1 heure après un test HGPO (59 ter)

Tables : **N°1 :** Régulation de l'insulinosécrétion (7)
 N°2 : Effets endocrines de l'insuline (9)
 N°3 : Différents type de diabète (12)
 N°4 : Critères diagnostiques du diabète (21)
 N°5 : Test d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) (27)
 N°6 : Situations à risque de diabète gestationnel (24)
 N°7 : Critères prédictifs d'anomalies du métabolisme glucidique dans le post partum (37)
 N°8 : Caractéristiques des 279 femmes étudiées lors du dépistage du diabète gestationnel (42)
 N°9 : Caractéristiques de 138 femmes ayant ou non bénéficié d'un test HGPO dans le post partum en 1990 (46)
 N°10 : Schéma thérapeutique de l'insulinothérapie au cours du diabète gestationnel (53)



1. Le métabolisme du glucose

1.a.Rappel physiologique

Le glucose est le substrat énergétique le plus rapidement utilisable par les cellules de l'organisme. Le taux de glycémie est déterminé par l'équilibre entre le glucose libéré dans le compartiment extracellulaire (apports exogènes, réserves endogènes) et le glucose consommé par les différents tissus de l'organisme.

Le glucose ingéré lors d'un repas est absorbé au niveau de l'intestin grêle, puis passe dans le système porte jusqu'au foie où une partie (environ 30%) est captée par les hépatocytes puis métabolisée. Le reste (environ 70%), passe dans la circulation systémique pour être utilisé par des tissus périphériques, essentiellement les muscles.

Entre les périodes de repas, des réserves endogènes de glucose permettent de fournir du glucose aux organes si nécessaire. Ces réserves sont essentiellement constituées dans le foie, car il contient du glycogène d'une part, et est capable de produire du glucose par la gluconéogenèse d'autre part. Le glycogène hépatique est une forme de stockage de glucose immédiatement mobilisable en cas de besoin tel un jeûne ou un exercice musculaire important. La gluconéogenèse quant à elle fournit du glucose endogène à partir de substrats non glucidiques que sont le lactate-pyruvate, les acides aminés et le glycérol, généralement lors de jeûne prolongé.

Certains organes dépendent de l'insuline pour utiliser le glucose, comme le foie, le muscle, et le tissu adipeux. D'autres, au contraire, peuvent assimiler le glucose sans insuline. Il s'agit du cerveau, de la médullaire rénale, de la rétine, et des hématies. Dans ces organes, l'utilisation du glucose est fonction du niveau de glycémie.

Plusieurs hormones interviennent dans la régulation du métabolisme glucidique. La seule hormone hypoglycémiante est l'insuline, qui stimule la synthèse de glycogène et de lipides, ainsi que le transport de glucose à l'intérieur des cellules. Par ailleurs, elle inhibe la gluconéogenèse et la glycogénolyse hépatique. Les autres hormones, au nombre de 4, sont hyperglycémiantes (1). Il s'agit du glucagon, des

catécholamines, de l'hormone de croissance, et des glucocorticoïdes (2). Le glucagon augmente la production de glucose par le foie par le biais d'une stimulation de la gluconéogenèse et de la glycogénolyse, et en diminuant la production de glycogène. Les catécholamines agissent en stimulant la libération de glycogène hépatique. L'hormone de croissance et l'IGF-1 (insuline-like growth factor) stimulent la production hépatique de glucose et réduit son utilisation périphérique (3). Finalement, les glucocorticoïdes potentialisent les effets du glucagon et des catécholamines, et entraînent une insulino-résistance.

1.b.Rôle de l'insuline

1.b.1.Aspects généraux

Le gène de l'insuline est situé sur le bras court du chromosome 11. La pro-insuline, une molécule précurseur, est produite par le reticulum endoplasmique des cellules Bêta des îlots de Langerhans du pancréas. Cette molécule est ensuite clivée en pro-insuline, et transportée dans l'appareil de Golgi, où elle est stockée dans des granules sécrétoires. La maturation de ces granules aboutit à l'insuline, peptide composé de 2 chaînes d'acides aminés unies par des ponts disulfures, et à un petit peptide, le C-peptide. L'insuline circule sous forme libre dans le plasma, et possède une courte demi-vie de l'ordre de quelques minutes en raison d'un important effet de premier passage hépatique. Rappelons ici que l'insuline est la pierre angulaire du traitement du diabète et qu'elle a été administrée pour la première fois à un humain en 1922 (4).

1.b.2. Régulation de l'insulinosécrétion

Un pancréas humain normal sécrète 40 à 50 unités d'insuline par jour. La concentration basale d'insuline dans le sang lors de période de jeûne est d'environ 0.4 ng/ml (ou 69 pmol/l). Une dizaine de minutes après l'ingestion d'un repas, on observe une augmentation de la concentration sanguine périphérique d'insuline, qui atteint son pic après environ 30 à 45 minutes. Chez le sujet normal, il est rare que le taux d'insuline s'élève au-delà de 690 pmol/l après un repas. Par la suite, il y a une diminution assez rapide de la glycémie qui revient aux valeurs basales après 90 à 120 minutes environ.

Plusieurs molécules stimulent la sécrétion de l'insuline. Le glucose représente le stimulus principal, mais certains acides aminés (arginine, leucine, lysine) ont aussi un effet stimulant direct. Il existe une sécrétion basale d'insuline (c'est à dire en l'absence de stimuli) en présence d'une glycémie normale, à savoir 4.4-5.6 mmol/l. Parmi les hormones, l'acétylcholine, le glucagon, l'hormone de croissance, et des hormones gastrointestinales comme le VIP et la gastrine favorisent l'insulino-sécrétion. Au contraire, l'adrénaline, la noradrénaline et la somatostatine ont un effet inhibiteur direct sur la sécrétion de l'insuline.

La sécrétion stimulée d'insuline en réponse à une charge alimentaire en glucose est en fait une sécrétion biphasique. En effet, on observe une phase précoce de sécrétion d'insuline, suivie d'une phase de sécrétion retardée si la glycémie reste élevée. Toutefois, si la glycémie reste élevée de façon prolongée (> 24 heures), on observe une phase de désensibilisation réversible des cellules bêta du pancréas en réponse au glucose. Les molécules de glucose pénètrent dans les cellules bêta par diffusion passive, mais facilitée par l'existence d'un transporteur membranaire spécifique appelé glucose transporter-2. Etant donné son affinité moyenne pour le glucose, ce transporteur agit surtout durant les phases d'hyperglycémies.

L'action de l'insuline au niveau des tissus cibles se fait par l'intermédiaire de récepteurs membranaires (5). De fait, l'action de l'insuline au niveau des cellules du tissu adipeux, du foie, et des muscles est médiée par l'interaction entre la molécule d'insuline et les récepteurs spécifiques, comme le GLUT 4 (6). Ces récepteurs sont des glycoprotéines de membrane composées de 2 sous-unités, une grande et une petite. La grande (poids moléculaire 130000) est chargée de lier la molécule d'insuline, alors que la plus petite (poids moléculaire 90000) se situe plutôt du côté cytoplasmique et possède une activité enzymatique de phosphorylation. Une fois l'insuline liée à son récepteur, on assiste à un phénomène d'internalisation des récepteurs aboutissant à l'action même de l'insuline que nous ne détaillerons pas ici.

Il apparaît clair que des anomalies des récepteurs à l'insuline, que ce soit leur concentration, leur affinité ou les deux, vont affecter l'action et l'effet de l'insuline. Ainsi, au cours du phénomène de « down-regulation », on assiste à une diminution des récepteurs à l'insuline en présence de taux d'insuline chroniquement élevé. Les situations cliniques au cours desquelles on observe ce phénomène sont principalement l'obésité et l'hyperinsulinisme chronique d'origine exogène.

Table 1
Régulation de l'insulinosécrétion

Facteurs stimulant l'insulinosécrétion

Glucose
Leucine
Stimulation vagale
Sulfonylurées
Glinides

Agents amplifiant la sécrétion d'insuline induite par le glucose

Hormones
 Gastric inhibitory peptide (GIP)
 Cholecystokinine
 Gastrine, sécrétine, acétylcholine
Stimulation beta-adrénergique
Acides aminés : arginine, leucine, lysine

Agents inhibant l'insulinosécrétion

Agents α -adrénergiques, adrénaline, noradrénaline
Somatostatine
Substances pharmacologiques : phénytoïne, vinblastine, colchicine

1.b.3. Effets métaboliques de l'insuline

L'effet métabolique principal de l'insuline est de promouvoir le stockage des nutriments ingérés. Les principaux tissus bénéficiant de cette hormone sont le foie, le tissu adipeux et le muscle.

Le foie est le premier organe qu'atteint l'insuline par la circulation sanguine. Là, cette hormone induit un phénomène anabolique, puisqu'elle stimule la production de glycogène et inhibant simultanément sa dégradation par le biais d'une modulation enzymatique du cycle de synthèse. On assiste aussi en présence d'insuline à une augmentation de synthèse de protéines, de triglycérides et de VLDL par le foie. La gluconéogenèse est inhibée et la glycolyse est accrue.

En augmentant le transport des acides aminés et la fonction ribosomale, l'insuline stimule la synthèse protéique du muscle. De plus, la synthèse de glycogène est accrue pour palier aux dépenses musculaires. Bien que ce tissu stocke environ 600 gr de glycogène (chez un individu de 70 kg), cette source d'énergie ne peut être utilisée directement en raison du manque de glucose-6-phosphatase, et doit donc transiter par le foie pour le transformer en glucose via le lactate.

Le tissu adipeux, ou graisse, est le mode de stockage d'énergie le plus efficace, car il fournit 9 kcal par gramme de tissu. Au niveau de ce tissu, l'insuline augmente la formation de triglycéride dans l'adipocyte par l'intermédiaire de plusieurs mécanismes. Premièrement, la lipoprotéine-lipase est activée, ce qui a pour conséquence une hydrolyse des triglycérides attachés aux lipoprotéines circulantes. Deuxièmement, en augmentant le transport de glucose vers les adipocytes, l'insuline permet une meilleure utilisation de α -glycérol phosphate, une substance importante dans l'estérification des acides gras libres en triglycérides. Finalement, l'insuline empêche la lipolyse intracellulaire en inhibant la lipoprotéine-lipase intracellulaire.

Table 2

Effets endocrines de l'insuline

<u>Effets sur le foie</u>
Effets anaboliques
Augmente la glycogénèse
Augmente la synthèse des triglycérides, VLDL , cholestérol et protéines
Effets anticataboliques
Inhibe la glycogénolyse
Inhibe la gluconéogenèse
Inhibe la cétogenèse
<u>Effets sur le foie + muscle</u>
Augmente la synthèse protéique
Augmente le transport d'acides aminés
Augmente la synthèse de glycogène
Augmente le transport du glucose
Augmente l'activité de la glycogène-synthase
Inhibe la glycogène-phosphorylase
<u>Effets sur le tissu adipeux</u>
Augmente les stocks de triglycérides
Active la lipoprotéine-lipase, favorisant ainsi l'absorption d'acides gras libres dans les adipocytes
Augmente le transport de glucose dans les adipocytes
Inhibe la lipolyse intracellulaire

1.c Le diabète

Le diabète sucré est un syndrome de déséquilibre métabolique associé à des épisodes d'hyperglycémie en relation avec un déficit vrai ou relatif en sécrétion d'insuline, et/ou d'une diminution de son efficacité biologique.

On a traditionnellement classé le diabète selon l'âge du malade lors du diagnostic ou du début des symptômes (« diabète juvénile »). Par la suite, à la fin

des années 70, on a employé les termes de diabète insulino-dépendant (type 1) et non-insulino-dépendant (type 2) selon la dépendance d'une prise exogène d'insuline. Toutefois, il est clair que cette façon « thérapeutique » de classer le diabète est grossière, puisque le « type 2 » comprend un ensemble de situations cliniques qui ne correspondent simplement pas à la définition du diabète de type 1. Par ailleurs, avec la mise en évidence d'auto-anticorps pouvant avoir un rôle pathogène ou du moins déclenchant dans la maladie (7), il semblerait plus logique de classer le diabète selon des critères étiologiques.

Le diabète de type 1 représente environ 10% des diabètes dans le monde occidental. Il s'agit d'un état insulino-prive qui amène à une situation de catabolisme extrême, affectant principalement le foie, les muscles et le tissu adipeux. Ainsi, on assiste à une dégradation anarchique des stocks énergétiques et à une cétose. L'ensemble de ces altérations est réversible avec l'apport d'insuline. Sans entrer dans les détails de la génétique du diabète de type 1, l'ensemble des connaissances actuelles permet de dire qu'il est le résultat d'une agression d'un agent infectieux ou toxique environnemental au niveau des cellules B du pancréas chez des individus génétiquement prédisposés (8), résultant en une destruction immuno-médiée de ces cellules particulières pancréatiques. Ainsi, on a détecté des auto-anticorps circulants dirigés contre les cellules B chez plus de 80% de patients atteints de diabète de type 1, et aussi des anticorps anti-insuline et anti GAD (9). Le diabète de type 1 survient plus fréquemment chez l'enfant. Toutefois, chez l'adulte, une proportion non négligeable de diabète initialement diagnostiqués comme étant de type 2 se révèlent en fait être de type 1 qui évoluent à court terme vers une dépendance à l'insuline.

Le diabète de type 2 quant à lui comprend un ensemble plus hétérogène de situations cliniques où l'on ne retrouve pas d'association HLA, pas de cétose, et pas d'auto-anticorps. On l'appelle aussi diabète de la maturité ou diabète gras, et est environ dix fois plus fréquent que le diabète de type 1. On ne connaît pas réellement la cause de cette maladie. Les patients souffrant de diabète de type 2 ne sont pas dépendant d'insuline pour survivre, et un certain degré d'insensibilité périphérique à l'insuline a été mis en évidence chez la plupart de ces malades (10). En effet, ce diabète est dû à une insuffisance endocrine du pancréas à faire face à un état d'insulinorésistance qui est le plus souvent associé à une obésité. Les mécanismes de cette insulinorésistance ne sont pas complètement élucidés. On retrouve une diminution des récepteurs à l'insuline qui serait en partie le résultat d'une *down-*

regulation en réponse à un hyperinsulinisme, lui-même étant la conséquence possible d'un trouble de l'insulinosécrétion. On a aussi évoqué le rôle des acides gras circulants, qui en trop grande quantité, inhibent l'utilisation périphérique du glucose par un phénomène de compétition de l'oxydation entre les lipides et les glucides.

Le diabète non insulino-dépendant du sujet jeune, ou MODY (*maturity-onset diabetes in the young*) est une maladie plus rare, qui se traduit par une hyperglycémie modérée en l'absence d'obésité. Cette affection de nature génétique à transmission autosomale dominante n'est pas associée de façon constante aux complications habituelles du diabète. C'est une altération au niveau de l'enzyme-clé hexokinase, et on dénombre 6 altérations de cette enzyme (11).

Le tableau ci-dessous résume les différents types de diabète et intolérance au glucose, y compris les formes secondaires à diverses affections.

Table 3

Classification	Caractéristiques	Anomalies associées
Insulinodépendant	Poids normal ou bas	Endocrinopathies auto-
Type 1	Tendance à la cétose	immunes et/ou anticorps
	Début < 40 ans	Anticorps anti-ilôts
	Prévalence familiale assez faible	Association HLA *
Type 1 lent		
Non insulinodépendant	Non-obèse (20%)	
Type 2	Obèse (80%)	
	Début > 40 ans	
	Forte prévalence familiale	
Secondaire à...	Maladies du pancréas (hémochromatose, pancréatite chroniques, pancréatectomie, etc...)	
	Endocrinopathies (hypercorticisme, acromégalie, Hyperthyroïdie, phéochromocytome, etc...)	
	Atteinte toxique /chimique	
	Anomalies des récepteurs à l'insuline	
Intolérance au glucose		
Diabète gestationnel		

* La prédominance des antigènes HLA associés au diabète de type 1 varie selon l'origine ethnique. Ainsi, HLA-B8, -B15, -B18, -Cw3, -DR3, -DR4 sont plus fréquemment retrouvés sur les leucocytes des diabétiques de type 1 caucasiens,

alors que HLA-DR3 et DR4 sont plus fréquemment retrouvés chez les patients originaire d'Asie, Afrique et les Latino-Américains.

La traduction clinique du diabète –ou des diabètes-, sont différents selon qu'il s'agit de diabète insulino dépendant ou insulino indépendant. Ainsi, à un stade évolué, le diabète de type 1 est associé à un tableau clinique d'amaigrissement, de fonte musculaire, de fatigue, de cétoacidose débutante et de déshydratation. A un stade moins avancé, on observe les signes traduisant la carence en insuline que sont la perte de poids assez rapide, la fatigue anormale, polyurie et polydipsie. Ce tableau clinique peut évoquer à tort une hyperthyroïdie.

La présentation clinique du diabète de type 2 est habituellement pauci- ou asymptomatique, et le diagnostic se fait sur la présence d'une hyperglycémie. Parfois, cette anomalie biologique est associée à un certain degré de fatigue ou de polyurie, voire à une déshydratation évidente. Citons aussi quelques manifestations cliniques parfois révélatrices de la maladie : une candidose génitale, des lésions de folliculites, ou encore des troubles visuels en rapport avec l'hyperglycémie. (12)

2. Le métabolisme du glucose lors de grossesse normale

2.a. Les modifications du métabolisme du glucose lors de la grossesse normale

Généralités Les besoins énergétiques du fœtus sont en majorité assurés par le glucose et les acides aminés dont le passage transplacentaire se fait par diffusion. Il existe une sécrétion d'insuline par le fœtus dès la 9^{ème} semaine de gestation, et celle-ci est réglée par l'insulinémie maternelle. C'est l'hyperinsulinémie fœtale qui est responsable, du moins en partie, de la morbidité périnatale. En effet, selon la théorie de Pedersen (13), l'hyperglycémie maternelle est associée à une hyperglycémie fœtale et une surstimulation du pancréas, une hypertrophie des cellules des îlots et une hyperplasie des cellules bêta qui amènent à une hyperinsulinémie. Cet enchaînement permet d'expliquer la fréquence accrue d'hypoglycémie dans cette situation.

Le métabolisme des hydrates de carbone durant la grossesse est marqué par un phénomène de jeûne accéléré d'une part, et par un effet diabétogène post prandial d'autre part.

Insulinosécrétion et insulino-résistance Durant la période initiale (premier trimestre) de la grossesse, la tolérance au glucose est normale, et la sensibilité périphérique à l'insuline du tissu musculaire de même que la production de glucose par le foie sont dans les limites de la norme. Toutefois, on observe une sécrétion d'insuline plus importante lors d'une charge orale en glucose. Bien que l'on n'en connaisse pas la cause, cette augmentation de l'insulinosécrétion participe avec les autres hormones comme la progestérone, les oestrogènes et le cortisol, à une lipogenèse et un stockage de graisses (14).

Malgré cette insulinosécrétion plus marquée, la glycémie reste quasiment normale, ce qui indique un certain degré d'insulino-résistance. Plus tard dans la grossesse, les taux d'insulinémie basale et post prandiale augmentent, et va jusqu'à tripler lors du troisième trimestre (15). Cette réduction de sensibilité à l'insuline s'expliquerait par l'ensemble des modifications hormonales durant la grossesse. Ainsi, la sensibilité des cellules β change parallèlement à la croissance de l'unité foetoplacentaire et à l'élévation des β -HCG, prolactine, cortisol et progestérone. Cette insulino-résistance permet au fœtus de profiter des nutriments de la période post prandiale.

La conjugaison de ces deux phénomènes, l'insulino-résistance et l'hyperinsulinisme compensatoire, aboutit à maintenir la tolérance au glucose dans les limites de la normale, bien que légèrement moins bonne que chez la femme non enceinte, tout en garantissant au fœtus des substrats énergétiques en suffisance.

Production hépatique de glucose Durant le premier trimestre de la grossesse, la production hépatique de glucose se situe globalement dans les valeurs normales. Toutefois, une étude récente a montré que lors de grossesse normale (non obèse, non diabétique), on assiste à une diminution de la glycémie plasmatique durant le premier trimestre de la grossesse (16). On pense que ceci résulte d'interactions hormonales et métaboliques indépendantes de la consommation foetoplacentaire. Lors des deuxième et troisième trimestre, on assiste à une augmentation de cette production de glucose qui est parallèle à la prise de poids de la mère. Ainsi, la

production de glucose par unité de poids corporel reste stable. Il est important de noter que les taux élevés d'insuline continuent de réguler et d'inhiber la production de glucose tout au long de la grossesse.

3.Exploration des troubles de la tolérance au glucose et du diabète

3.a. Dosage du glucose

La mesure de la glycémie est un test simple et fiable. Elle peut être pratiquée à jeun, en période post-prandiale immédiate, ou après une charge en glucose (voir plus loin). La glycémie à jeun étant un critère diagnostique robuste, simple, et ne variant pas avec l'âge, elle est couramment utilisée. On pratique cette mesure habituellement le matin à jeûn. Une glycémie supérieure à 7.0 mmol/L à deux reprises indique la présence d'un diabète (12).

La glycémie post-prandiale, elle, varie en fonction de l'âge, augmentant dès 40 ans. De plus, la composition du repas influence la valeur du test et une faible teneur en glucides peut diminuer une hyperglycémie. Par ailleurs, le résultat du test est influencé par le moment de la journée durant lequel il est effectué. Ainsi, l'hyperglycémie est plus importante le matin après le petit déjeuner qu'à d'autres moments de la journée. Finalement, il faut respecter un certain délai (1h30-2h) entre la prise alimentaire et le prélèvement sanguin.

La mesure de la glycosurie n'est pratiquement plus utilisée en pratique clinique. En effet, la précision de cette mesure est limitée par le fait que la glycosurie reflète la glycémie au moment de la filtration de l'urine, pas nécessairement celle qui est stockée dans la vessie. De surcroît, le seuil de filtration du glucose durant la grossesse est diminué, ce qui peut aboutir à une glycosurie anormale en l'absence d'hyperglycémie associée. Nous ne l'aborderons donc pas dans ce chapitre.

Pratiquement, ces dosages statiques de la glycémie se font par méthode de enzymatique à la glucose oxydase, étant suffisamment sensibles et spécifiques et adaptée aux auto-analyseurs et bandelettes réactives. Les prélèvements se font donc à jeun, ou non. Une quantité d'environ 5 ml de sang est prélevée dans un tube contenant un anticoagulant et du fluorure de Na (qui bloque la glycolyse), ou alors on

peut utiliser la méthode des bandelettes réactives pour le prélèvement capillaire. Ces bandelettes se basent donc sur la glucose oxydase pour mesurer la glycémie. Les valeurs normales varient en fonction de la méthode employée. Ainsi, dans le sang, les valeurs normales à jeun se situent entre 3.6 mmol/L et 6 mmol/L. Les valeurs de la glycémie dépendent de plusieurs facteurs, notamment de la technique d'analyse, de l'utilisation de sang complet (sang total) ou de plasma, de sang capillaire ou veineux. En effet, sur du sang capillaire, on s'attend à des valeurs légèrement supérieures à celles du sang veineux total, de l'ordre de 7 à 10% en post prandial, en raison d'une extraction du glucose par les tissus périphériques. Les valeurs glycémiques plasmatiques sont quant à elles plus élevées que dans le sang veineux total, par effet de dilution. Il faut savoir que l'âge est lié à une augmentation progressive de la glycémie (qu'il faut donc considérer comme un phénomène physiologique).

3.b. Dosage de l'insuline et du C-peptide

Cette mesure est utile pour le diagnostic étiologique des hypoglycémies organiques, car elle permet de comparer le taux d'insuline circulant (insulinémie) à la glycémie. Elle n'est pas utilisée de routine lors de diabète, mais trouve une indication dans la recherche clinique. On dose l'insuline par méthode radio-immunologique ou ELISA, à jeun, sur du plasma ou du sérum. Les valeurs basales normales sont comprises entre 10 et 20 $\mu\text{U/L}$, s'élève jusqu'à 50-130 $\mu\text{U/L}$ une heure après une charge en glucose (voir test de tolérance au glucose), et retourne à des valeurs inférieures à 30 $\mu\text{U/L}$ 2 heures après l'ingestion. De fait, ce dosage n'a que peu d'intérêt clinique lors d'un test de surcharge au glucose, car il peut exister des réponses retardées (« blunted ») des cellules bêta en présence d'hyperglycémie, de même qu'il peut exister un hyperinsulinisme retardé dans le diabète de type 2 reflétant une insulino-résistance.

Le dosage du C-peptide se fait par méthode radioimmunologique sur un échantillon de plasma ou de sérum prélevé à jeun. Les valeurs normales se situent entre 0.8 et 3 ng/ml. Ce dosage, qui reflète la sécrétion insulinaire endogène, est indiqué dans les situations suivantes : a) le diagnostic différentiel entre hypoglycémie tumorale (insulinome : C-peptide élevé) ou iatrogène/factice (C-peptide bas) ; b) appréciation de l'insulinosécrétion résiduelle chez le patient diabétique.

3.c. Dosage des autoanticorps

Plusieurs arguments plaident en faveur d'une composante « autoimmune » dans le diabète de type 1. Il existe plusieurs autoanticorps détectables dans le sérum (anti-glutamic acid décarboxylase (GAD), anti-insuline, anti-islet cells), qui témoignent du processus immunitaire associé à la destruction des cellules bêta des îlots de Langerhans. Bien que ces anticorps n'expliquent pas à eux seuls l'ensemble du processus, des études pathologiques récentes démontrent une bonne corrélation entre leur présence et l'inflammation pancréatique (18).

Une étude française récente a testé la valeur diagnostique d'une combinaison d'autoanticorps pour diagnostiquer les apparentés de diabétiques de type 1 (9). Les anticorps dirigés contre l'insuline, la GAD, et l'IA-2 et les anticorps anti-îlots ont été recherchés chez plus de 4000 patients apparentés à des patients diabétiques de type 1. Les résultats de cette étude montraient que la combinaison de ces dosages d'anticorps avait un intérêt diagnostique, avec une valeur prédictive et une sensibilité supérieure au dosage des anticorps anti-îlots seuls. Il faut toutefois réaliser que ce type de dépistage ne fait pas partie des dosages de routine dans le diagnostic du diabète.

3.d. Dosage de l'hémoglobine glyquée et de la fructosamine

La glycosylation est un processus physiologique post-transcriptionnel qui entraîne la fixation de sucres sur certains sites des protéines. Cette réaction qui est « mécanique » (c'est à dire non enzymatique) et irréversible, est fonction du niveau glycémique et du temps d'exposition aux concentrations glycémiques. L'hémoglobine glyquée étant la plus connue de ces protéines « cibles », seule ce dosage sera évoqué. La forme principale de glycohémoglobine est l'hémoglobine A1c, dont la concentration en situation physiologique se situe entre 4 et 6%. Ainsi, la demi-vie de l'hémoglobine glyquée se compare à celle des globules rouges qui est de 120 jours environ, et reflète donc le contrôle glycémique des 8 à 12 dernières semaines. Cette fraction A1c de l'hémoglobine est anormalement élevée chez les patients diabétiques

avec hyperglycémie chronique et est corrélée ainsi au contrôle métabolique. C'est ainsi que qu'une hémoglobine glyquée de 5 à 8% témoigne d'un bon contrôle métabolique durant les 2 à 3 derniers mois.

Il faut savoir que la fiabilité de ce test est limitée en présence de situations qui peuvent faussement élever l'hémoglobine glyquée telles que la présence de certaines substances associées à l'urémie, le stockage prolongé de l'échantillon, la présence d'hémoglobinopathies, ou la grossesse. Inversement, en cas de perte sanguines, d'hémolyse ou d'association à une hémochromatose, on peut s'attendre à des valeurs faussement basses.

L'intérêt de ce test réside donc dans la surveillance thérapeutique rétrospective à long terme du diabète. L'évaluation récente (2-3 semaines) du contrôle glycémique peut être évalué par le dosage de la fructosamine, car elle est formée par la glycosylation de protéines à plus courte durée de vie comme l'albumine (environ 15 jours). Toutefois, l'absence de standardisation et les sensibilités différentes des différentes méthodes de dosages limitent l'utilisation de routine de ces tests comme paramètre diagnostique fiable du diabète.

3.e. Dosage de la leptine

La leptine est une protéine essentiellement synthétisée par le tissu adipeux qui a une fonction régulatrice de l'appétit et du poids. Parmi plusieurs facteurs qui influencent sa concentration circulante, l'insuline semble avoir un rôle régulateur. Si la concentration plasmatique de leptine augmente lors de grossesse normale, des taux encore plus élevés sont observés lors de DG (19). De surcroît, chez les patientes atteintes de DG, les concentrations de leptine plasmatique sont corrélées aux valeurs d'hémoglobine glyquée, suggérant que le métabolisme de la leptine dépend de l'insulinémie et de la gravité du diabète.

3.f. Hyperglycémie provoquée par voie orale

Ce test consiste chez l'adulte après un jeûne de 12 heures à faire absorber 75 gr de glucose dans 300 ml d'eau en moins de 5 minutes, au repos, et à distance de tout événement clinique intercurrent (12). Chez l'enfant, il faut administrer 1.75 gr de glucose par kilo de poids corporel). Chez la femme enceinte, on peut choisir soit 75

gr de glucose dilué (test OMS), soit 100 gr de glucose dilué (test NDDG : National Diabetes Data Group). Il est aussi important de s'assurer que le sujet a eu une alimentation dans les 3 jours précédant le test suffisamment riche en glucides (150-200 gr d'hydrates de carbone par jour). Après un prélèvement sanguin de base, on effectue des prélèvements sanguins veineux répétés, à 30, 60, 90, 120 minutes après une surcharge en glucose de 75 gr, et 180 minutes après l'ingestion de 100 gr de glucose, pour le dépistage du DG. Le glucose est métabolisé dans les 5 minutes qui suivent l'ingestion. Il existe des variantes de ce test, avec des périodes mesures plus courtes ou plus longues.

Avant 1997, on considérait que le test de tolérance au glucose était normal si la valeur de base à jeun était inférieure à 6.4 mmol/L, que la valeur à 2 heures était inférieure à 7.8 mmol/L, et qu'aucune des valeurs suivantes n'excédait 11.1 mmol/L. Une glycémie à jeûn supérieure à 7.8 mmol/l ou un taux sanguin de glucose à 2 heures supérieur à 11.1 mmol/L ajoutée à une autre valeur sanguine excédant 11.1 mmol/L signifiait la présence d'un diabète. Ces critères correspondaient à ceux du NDDG en vigueur à l'époque. On réservait l'étiquette d' « intolérance au glucose » aux résultats de tests se situant entre la limite supérieure de la normale et les valeurs de diabète.

Les situations cliniques associées à un test faussement positif consistent en un état de malnutrition, de stress, d'infection, ou de prise médicamenteuse concomitante de stéroïdes, diurétiques, contraceptifs oraux, thyroxine et phénytoïne.

Bien que relativement simple, on n'emploie que rarement ce test en pratique clinique pour le diagnostic de diabète, essentiellement parce que les critères de positivité ne sont pas clairement établis et validés au sein de la population à laquelle il s'adresse, et parce que l'ingestion de glucose pur ne correspond pas à une situation physiologique. De surcroît, ce test apparaît inutile si la glycémie à jeun est déjà pathologique. L'interprétation du test d'hyperglycémie par voie orale doit donc toujours être prudente et tenir compte du contexte clinique (17). Ces considérations ont amené à proposer de nouveaux critères diagnostiques du diabète à partir de 1997.

3.g. Nouveaux critères diagnostiques du diabète

Les critères diagnostiques en place depuis 1980 ont été fixés à la suite d'études épidémiologiques qui prenaient compte des glycémies à jeûn et post prandiales dans des populations à haut risque de diabète d'une part, et le seuil glycémique au-delà duquel des lésions de microangiopathie apparaissent. Toutefois, on a remarqué que les glycémies à jeûn et post prandiales ne jouaient pas de rôle équivalent avec les seuils déterminés préalablement, et que le test d'hyperglycémie par voie orale était difficile à effectuer de façon régulière en pratique clinique courante, car long et coûteux. Ainsi, des nouveaux critères diagnostiques du diabète ont été proposés, qui amènent à poser le diagnostic dans une des 3 situations suivantes (20) :

- 1) présence de symptômes cliniques (polyurie, polydipsie, amaigrissement inexpliqué) et glycémie plasmatique ≥ 11.1 mmol/L quelle que soit l'heure du prélèvement par rapport au repas,
- 2) Glycémie plasmatique à jeûn ≥ 7 mmol/L
- 3) Glycémie 2 heures après prise de 75 grammes de glucose ≥ 11.1 mmol/L

En dehors d'une élévation glycémique majeure dans le cadre d'une décompensation métabolique aigue, il est nécessaire de répéter la mesure glycémique afin de ne retenir le diagnostic de diabète qu'en cas de confirmation de l'élévation glycémique. Enfin, il est précisé que la réalisation d'une HGPO n'est pas recommandée de routine.

Ainsi, par rapport aux critères de 1980, les modifications principales résident dans l'abaissement de la limite de glycémie à jeûn définissant le diabète, qui passe de 7.8 mmol/L à 7 mmol/L, et avec l'apparition d'une nouvelle classe diagnostique nommée « Intolérance au glucose à jeûn » (ou « Impaired fasting glycemia ») apparue pour le cas où la glycémie à jeûn se situe entre 6.1 mmol/l et 6.9 mmol/l. La modification des critères diagnostiques va donc certainement augmenter la prévalence du diabète. A relever toutefois que l'HGPO n'étant plus recommandée de routine dans le dépistage du diabète, celle-ci n'est pratiquée que lors de suspicion de

diabète. Cela amène à omettre le diagnostique de diabète chez ceux qui ont une glycémie à jeûn inférieure à 7 mmol/l, mais qui auraient eu une glycémie supérieure à 11 mmol/l à l'HGPO. Le diagnostic d'intolérance au glucose se simplifie et se réfère maintenant à une glycémie à jeûn inférieure à 7 mmol/l et à une glycémie 2 heures post charge en glucose comprise entre 7.8 et 11 mmol/l. Le tableau ci-dessous résume ces nouvelles définitions.

Table 4

Nouveaux critères diagnostiques du Diabète et de l'intolérance au glucose selon les critères de glycémie à jeûn et 2 heures après une charge en glucose, selon l'Organisation Mondiale de la Santé (WHO) et l'Association Américaine du Diabète (ADA)

	Plasma	sang capillaire	sang total
Glycémie à jeûn (mmol/l)			
Normal	< 6.1	< 5.6	< 5.6
« impaired fasting glycemia »	6.1-6.9	5.6-6	5.6-6
“new fasting diabetes”	7-7.7	6.1-6.6	6.1-6.6
“Old fasting diabetes”	≥ 7.8	≥ 6.7	≥ 6.7
Glycémie 2h post prandiale			
Normal	< 7.8	< 7.8	< 6.7
“Impaired blood glucose tolerance”	7.8-11	7.8-11	6.7-9.9
Diabetes	≥ 11.1	≥ 11.1	≥ 10

Tiré de (17)

4. Le diabète gestationnel

4.a. Définition et critères diagnostiques

Le diabète gestationnel (DG) est le trouble du métabolisme des hydrates de carbone le plus fréquent durant la grossesse (15). De façon pragmatique, le DG se

définit comme la présence d'un trouble de la tolérance aux hydrates de carbone qui survient ou qui est diagnostiqué durant la grossesse, et ce quelque soit le terme de la grossesse, le traitement institué et l'évolution dans le post partum (21). Il faut rappeler ici que la grossesse est un état diabétogène caractérisée par une demande accrue en insuline, une augmentation des hormones diabétogènes et de l'insulinorésistance. Ces changements métaboliques et hormonaux assurent la survie du fœtus, mais contribuent aussi au développement du DG.

Il faut souligner qu'en utilisant cette définition, le terme de diabète gestationnel inclut tant les femmes présentant une discrète intolérance aux hydrates de carbone que celles qui resteront diabétiques après l'accouchement.

Cette définition somme toute assez grossière a l'inconvénient de regrouper des situations cliniques ayant chacune des caractéristiques propres, telle qu'un diabète de type 1 infra-clinique ou un diabète non insulino-dépendant diagnostiqués durant la grossesse. De plus, cette définition ne prend pas en compte l'importance de l'hyperglycémie, le risque maternel et fœtal, ni ne précise les moyens diagnostiques à utiliser (22). Malgré tout, même s'il existe des opinions diverses quant à sa détection et sa prise en charge, cette définition du DG a le mérite de sensibiliser les praticiens à cette pathologie liée à la grossesse et qui est associée à un risque pour la mère et l'enfant (23).

La définition actuellement reconnue du DG repose sur des valeurs de glycémie mesurées lors d'un test d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO), pour lequel il existe plusieurs adaptations (voir ci-dessous, table 5). Ainsi, on remarque que les critères diagnostiques du DG diffèrent, avec 3 grandes tendances : critères du NDDG, critères de Carpenter et Coustan, et critères de l'organisation mondiale de la santé (OMS). De nombreux congrès internationaux ont tenté de standardiser le dépistage et le diagnostic du DG. Il n'existe actuellement pas encore de consensus d'autant plus qu'il existe dans la littérature des arguments en faveur de l'hypothèse d'un continuum entre les valeurs glycémiques de la mère pendant la grossesse et le devenir materno-fœtal à court terme (24).

4.b.Données épidémiologiques

Il existe environ 3% (variant entre 1 et 14% de toutes les grossesses, selon les populations étudiées et les critères diagnostiques retenus) de femmes enceintes qui présentent un DG défini par une intolérance aux hydrates de carbone de gravité variable se manifestant pour la première fois pendant la grossesse (21).

Par ailleurs, il faut souligner que la prévalence du DG est influencée par l'origine ethnique (23,25). En effet, par rapport à une population européenne caucasienne, la prévalence du DG est environ 10 fois supérieure chez les femmes du sous continent indien, 8 fois supérieure chez les femmes de l'Asie du sud est, 6 fois et 3 fois supérieure chez les femmes arabes/méditerranéenne et afro-américaine, respectivement (26)

4.c.Les facteurs de risque de diabète gestationnel

Les femmes exposés à un risque accru de DG sont celles qui ont un antécédent familial de diabète (type 1 ou 2) ou personnel d'intolérance au glucose, un antécédent d'accouchement d'enfant macrosome ou porteur de malformation congénitale, ou encore de mort périnatale. Par ailleurs, on retrouve aussi comme facteurs de risque de DG la présence de glycosurie, un âge maternel supérieur à 35 ans (27), une hypertension artérielle, et une obésité (poids excédant 20% du poids idéal)(23).

Le tableau ci-dessous résume les situations à risques de DG (tiré de Kjos et al. (23)) :

Table 6

<i>Risque élevé</i>	<i>Risque modéré</i>	<i>Bas risque</i>
Obésité maternelle	Aucune des	Age < 25 ans
Diabète familial	situations « bas	Groupe ethnique
Intolérance au glucose	risque ou haut	autre que listés ¹
Antécédent d'enfant	risque »	Pas d'antécédent
macrosome		de diabète
Glycosurie		ou intolérance au
		glucose
¹ . Les groupes ethniques exposés à un risque accru de DG sont les hispaniques, les noirs, les asiatiques, les indiens d'Amérique, les aborigènes d'Australie et les habitants des Iles du Pacifique.		

Le rôle de l'obésité comme facteur affectant le métabolisme des hydrates de carbone a été étudié par Catalano et al. (28). Dans cette étude prospective comparant le métabolisme du glucose chez des femmes obèses qui développaient ou non un DG, on remarquait que les femmes avec DG présentaient un type de réponse au test insulinique semblable aux résultats obtenus chez les diabétiques de type 2. De fait, ces femmes sont effectivement à risque de développer ultérieurement un diabète de type 2.

4.d. Un dépistage est-il justifié ?

Le principe du dépistage d'une maladie se justifie par le fait que plus tôt une maladie est diagnostiquée, meilleurs sont les résultats du traitement et de la prise en charge. Le DG touche environ 3% des grossesses (23), ce qui représente un problème de santé publique non négligeable. Le dépistage du DG est recommandé dans la plupart des pays, mais la controverse existe pour savoir qui doit être dépisté et par quel moyen. De plus, il n'existe pas encore de consensus à propos de la définition même du DG et des critères diagnostiques de cette affection.

Les facteurs de risque pour le développement du DG sont l'âge, les antécédents familiaux de diabète, l'indice de poids corporel et l'appartenance à certains groupes ethniques. Le diagnostic précoce de cette maladie permet une meilleure prise en charge durant la grossesse et une morbidité moindre pour l'enfant. Quant aux effets de cette prise en charge sur la survenue ultérieure de diabète chez la mère, ils sont discutés plus loin.

Toutefois, l'absence de consensus sur la définition du DG, qui peut faire varier la prévalence au sein d'une même population (29), il est difficile d'appliquer un test de dépistage à grande échelle.

Comme on l'a vu plus haut, il existe certaines difficultés à obtenir une standardisation dans le test de dépistage (dose, critères diagnostiques) qu'est l'hyperglycémie provoquée par voie orale. Comme dans tous les tests de dépistage, le taux de participation n'est pas de 100% (29). Il existe ainsi deux stratégies de dépistage ; un dépistage universel et un dépistage de femmes à risques de développer un DG. Les défenseurs de la première approche signalent que restreindre le test aux femmes à risques fait manquer le diagnostic de DG chez un pourcentage non négligeable de la population. Ceci doit être nuancé par le fait que le bénéfice de la détection d'une intolérance minime au glucose pendant la grossesse n'est pas clairement établi. D'un autre côté, le dépistage dans la population à haut risque augmente la valeur prédictive positive du test.

Malgré ces remarques, un test de dépistage du DG est recommandé en Suisse chez toutes les femmes enceintes, entre la 24 et 28^{ème} semaine de gestation, indépendamment de la présence ou non de facteurs de risques. Le test pratiqué est le test de O'Sullivan avec 50 gr de glucose par voie orale. Si la glycémie plasmatique 1 heure après montre une valeur ≥ 7.8 mmol/L, alors un test complet sur 3 heures avec une charge orale de 100 gr de glucose est recommandé (30). Il n'existe pas de seuil précis pour le dépistage du DG ; plus on abaisse le seuil, plus on augmente la sensibilité, mais en augmentant le nombre de faux positifs. Ainsi, un seuil de 7.8 mmol/L identifie 90% des DG avec 15% d'HGPO alors que la prévalence du DG n'est que de 3% environ. Un seuil à 7.2 mmol/L identifie près de 100% des DG mais avec un taux élevé d'HGPO aux environ de 25%. La plupart des études ont donc choisi un seuil compris entre 7.2 et 7.8 mmol/L. Ainsi, le NDDG fixe la valeur à 7.8 alors que Coustan la fixe à 7.2 mmol/L. Selon le NDDG, 10% des DG auraient un résultat au test de surcharge compris entre 7.2 et 7.8 mmol/L.

4.e. Les différents tests de dépistage du diabète gestationnel

Il existe au niveau international une grande variabilité en terme de procédures et de critères diagnostiques utilisés pour le DG. Ceux-ci sont rappelés dans le tableau 5 ci-dessous. Depuis 1998, lors d'un Workshop International, il est recommandé d'utiliser soit les critères de Coustan (22), soit les critères modifiés de l'OMS. Les critères de Coustan ont été préférés à ceux du NDDG (National Diabetes Data Group), car ils sont plus stricts et permettaient de mieux identifier les enfants à risque de morbidité périnatale (31).

Il n'existe pas de test « gold standard » pour le diagnostic de DG. En effet, tant le test à 100 gr que celui à 75 gr de glucose peuvent être employés. Toutefois, deux arguments plaident en faveur de l'utilisation du test à 75 gr, tel que recommandé par l'OMS : a) la faisabilité et la simplicité de ce test avec 2 valeurs glycémiques (à jeûn et 2 heures après la charge en glucose), et b) le faible coût du test. Une étude prospective multicentrique (« Hyperglycemia Adverse Pregnancy Outcome Study ») est en cours, qui va chercher à l'aide du test à 75 gr, à définir les critères diagnostiques à partir de la relation entre glycémies maternelles et complications materno-fœtales. On espère qu'à la lumière des résultats de cette étude un consensus va se dégager en terme de dépistage.

Table 5
Test d'hyperglycémie par voie orale durant la grossesse

<u>Valeurs glycémiques diagnostiques du diabète gestationnel</u> <u>(sang veineux plasmatique, glycémie en mmol/L)</u>				
Charge orale	a jeûn	1 heure	2 heures	3 heures
100 gr (NDDG)	5.8	10.6	9.2	8.1
100 gr (Carpenter et Coustan)	5.3	10	8.6	7.8
75 gr (OMS 1985)	7.8	-	7.8	-
75 gr (OMS modifié 1998)	7	-	7.8	-
<i>Note : Diabète gestationnel si 2 chiffres sont égaux ou supérieurs aux valeurs du tableau, sauf pour critères OMS où une seule valeur doit être égale ou supérieure.</i>				

Abréviation : NDDG : National Diabetes Data Group

5. Les causes du diabète gestationnel

D'un point de vue physiopathologique, le DG résulte d'une réponse insulinaire insuffisante en réponse à une charge glucidique, d'une résistance excessive à l'action de l'insuline, ou des deux phénomènes à la fois (29,30). Nous allons évoquer et discuter brièvement les différentes hypothèses physiopathologiques du diabète

gestationnel. En effet, la physiopathologie du DG reste controversée. Il pourrait soit refléter une prédisposition au diabète de type 2 sous l'influence du stress métabolique qu'est la grossesse, soit représenter la manifestation extrême des modifications métaboliques observées lors de la grossesse (14). En effet, il faut rappeler que la sensibilité à l'insuline diminue durant la grossesse de 30 à 60%, qu'il y ait ou pas développement ultérieure de DG. Un DG surviendrait donc si l'organisme ne peut faire face au stress métabolique de la grossesse à cause d'une adaptation insuffisante des cellules β des îlots de Langerhans (23).

5.a. Hypothèses physiopathologiques

5.a.1. Résistance à l'insuline

Le mécanisme de l'insulinorésistance dans le DG est à l'heure actuelle mal connu (32). De fait, il existe au cours de la grossesse normale une sécrétion élevée d'hormones ayant une activité antagoniste de l'insuline, comme l'hormone placentaire lactogène, la prolactine, le cortisol et l'hormone de croissance placentaire (33,34). Quant à l'action de l'insuline au niveau des récepteurs membranaires (ou post récepteurs), il n'existe pas à l'heure actuelle de consensus à propos d'anomalies clairement en rapport avec le DG. L'observation d'un transport du glucose stimulé par l'insuline plus altéré chez les femmes enceintes atteintes d'un DG que chez lors de grossesse sans DG est toutefois importante (35). En effet, il s'agit vraisemblablement d'une réduction de près de la moitié de GLUT 4 (le principal transporteur de glucose insulinodépendant pour les cellules musculaires et adipeuses) qui donnerait une base moléculaire à la physiopathologie du DG.

Une diminution de la phosphorylation de la tyrosine de la sous unité β du récepteur à l'insuline fait partie de ces anomalie du transport du glucose chez les femmes atteintes de DG (36).

5.a.2. Trouble de la sécrétion pancréatique

Alors que la sécrétion d'insuline augmente de façon graduelle durant la grossesse (14), l'insulinémie n'est pas diminuée chez les femmes atteintes d'un DG.

Au contraire, on observe parfois chez des femmes un taux plus élevé que lors de grossesse sans DG. On observe toutefois des anomalies de la sécrétion insulinaire lors d'une charge en glucose, se situant essentiellement dans la phase précoce de la sécrétion d'insuline (réponse moins importante) (23), ainsi qu'une perte occasionnelle des oscillations de la sécrétion hormonales (« perte de la pulsatilité »). Ces anomalies de sécrétion hormonale peuvent persister en post-partum chez les femmes atteintes de DG et représenter un risque de développement ultérieur de diabète de type 2.

5.a.3. Autoimmunité

Cette hypothèse est supportée par la présence de certains auto-anticorps au cours de grossesse avec DG. Ainsi, on peut observer des anticorps anti-ilôts ou anti-insuline. Toutefois, la prévalence de ces anticorps, notamment ceux dirigés contre les ilôts de Langerhans, n'est que de 2 à 3 % (37), mais les femmes chez qui ces anticorps sont présents sont à risque élevé de diabète de type 1. Une autre interprétation serait qu'il s'agit d'un diabète de type 1 dont le début coïncide avec la grossesse.

5.a.4. Autre

Des altérations du génome mitochondrial ont été associées à de nombreuses maladies. Une étude cas-contrôle a récemment cherché à mettre en évidence des mutations du génome mitochondrial dans une population de DG (38). Ainsi, une mutation hétéroplasmique en position 3398 chez 2.9% des femmes atteintes de DG alors qu'on ne retrouve pas de mutations chez les contrôles. Bien que la signification exacte de cette mutation reste encore à définir, cette observation suggère que les altérations du DNA mitochondrial contribuent au développement de certains DG.

6.Conséquences du diabète gestationnel

Le DG représente un risque pour la mère et l'enfant durant le grossesse. De surcroît, il existe également des conséquences à moyen et long terme après l'accouchement pour la mère et l'enfant.

6.a .Risques pour la mère durant la grossesse

La présence d'un DG peut être associée d'une part à des complications durant le grossesse, et d'autre part à la survenue d'un diabète de type 2 ultérieurement. L'hypertension artérielle représente essentiellement la seule morbidité importante de la période ante partum. Alors que l'association DG-hypertension de la grossesse est controversée, elle semble assez claire en ce qui concerne la prééclampsie (23). Il est donc indiqué de surveiller attentivement les valeurs de tension artérielle, la protéinurie et le poids, et ce surtout durant la seconde partie de la grossesse.

Les complications obstétricales du DG sont liées à la prise de poids excessive du fœtus, rendant nécessaires dans environ 10% des cas le recours à une césarienne (39).

6.b.Risques foeto-placentaires

Le fœtus est le plus exposé aux risques liés au DG (23). Il existe plusieurs complications pour le fœtus en présence de DG, bien que celles-ci soient surtout évidentes lorsque l'hyperglycémie est sévère (40). Ainsi, les anomalies congénitales et la mort-in-utero, décrites lors de DG mal contrôlé (41), sont des complications qui sont nettement moins fréquentes lorsque des mesures diététiques et une insulinothérapie sont instaurées tôt durant le grossesse (42). Le risque de complications maternofoetal n'est toutefois pas nul malgré un contrôle optimal de la glycémie (43,44). La présence de macrosomie, d'hypoglycémie néo-natale, ictère, hypocalcémie, polycythémie, et syndrome de détresse respiratoire (45) sont les complications le plus souvent relevées. Il apparaît que la macrosomie représente la plus fréquente de ces complications et la plus significative en terme de morbidité obstétricale. La vision simplifiée comme quoi la macrosomie est la conséquence de l'hyperglycémie maternelle est erronée, car il n'existe pas de corrélation linéaire entre le degré d'hyperglycémie maternelle et le poids de l'enfant à la naissance. En effet, il existe d'autres facteurs maternels comme l'obésité (46), la concentration élevées

d'acides aminés (47) et de lipides (48) qui contribuent au poids de l'enfant. Cette macrosomie est donc multifactorielle et affecte environ 30% des grossesses associées à un DG (45).

Par conséquent, les recommandations thérapeutiques lors de DG s'adressent à diminuer d'une part l'incidence de complications fœtales, et d'autre part bien sûr à assurer un équilibre glycémique à la mère (42,43).

La présence d'un DG n'est pas en soi une indication à une césarienne, même s'il apparaît clairement que le taux de naissance par césarienne chez les femmes atteintes de DG est le double de celui d'une population normale. Ainsi, la décision d'effectuer une césarienne doit se baser sur la croissance fœtale, l'éventuelle prématurité et les risques maternels et fœtaux d'induction du travail.

Le placenta est l'interface entre la circulation fœtale et maternelle. Il joue donc un rôle important dans la protection du fœtus contre les altérations métaboliques maternelles liées au DG. De fait, il a été montré que le transport et le métabolisme placentaire du glucose était altéré en présence de DG (49), ce qui expliquerait en partie les complications possibles pour le fœtus. De plus, des altérations de molécules d'adhésion jonctionnelles placentaires jouent vraisemblablement un rôle dans l'altération de la barrière placentaire (50).

6.c. Récidive de diabète gestationnel lors de grossesse ultérieure

Plusieurs études ont montré que le risque de développer un DG chez les femmes qui avaient présenté un DG lors d'une première grossesse était de l'ordre de 30 à 50% (51-54). Les facteurs retrouvés étaient l'ethnie, l'âge de la mère, la prise de poids durant la grossesse, ou la nécessité d'une insulinothérapie lors du premier épisode de DG. De surcroît, une étude récente portant sur un collectif de 78 femmes ayant présenté un DG montrait que 69% d'entre elles présentait une récidive de DG lors d'une grossesse ultérieure (55). Un intervalle de moins de 24 mois entre les deux grossesses ainsi qu'une prise de poids de plus de 7 kilos dans cet intervalle étant significativement associé à cette récidive. Cette association significative entre la récidive de DG et une courte période entre les grossesses peut trouver une explication dans le fait qu'après un DG les altérations du métabolisme des hydrates de carbone peuvent persister quelque temps (56). En ce qui concerne la prise de poids, ceci n'est pas surprenant au vu de l'association reconnue entre l'intolérance au glucose et l'obésité (57).

Ces résultats montrent donc que la récurrence de DG est fréquente, et qu'elle est influencée en partie par des facteurs métaboliques et nutritionnels que l'on observe dans le diabète de type 2. Ceci est discuté plus loin.

6.d. Diabète gestationnel et risque ultérieur de diabète pour la mère

Outre le risque maternel et fœtal du DG, la question du risque de développer un diabète de type 2 après un épisode de DG est d'une grande importance, quand on connaît le caractère indolent de cette maladie et l'influence d'une prise en charge précoce sur le pronostic (58-60). En effet, il n'est pas inutile de rappeler que les critères d'O'Sullivan pour le DG ont été initialement établis en fonction du risque pour la mère de développer un diabète après la grossesse.

Le risque de développer un diabète de type 2 après la découverte d'un DG varie selon les critères diagnostiques imposés et les populations étudiées. Ainsi, la prévalence d'un diabète 15 à 20 ans après se situe vers 60 à 80% chez des femmes latino-américaines (61), alors que ce chiffre est de l'ordre de 30% dans une population de femmes à moindre risque mais qui ont présenté un DG à 2 reprises au moins (62). Ce risque est de l'ordre de 2 ou 4% chez les femmes non-obèses ou obèses qui avaient une glycémie normale durant leur grossesse.

Il existe des éléments corrélés à l'apparition ultérieure d'un diabète chez les femmes ayant présenté un DG. On peut agir sur certains d'entre eux, alors que d'autres ne sont pas accessibles à un traitement préventif.

- a) facteurs potentiellement modulables : l'obésité ou prise de poids après la grossesse ; l'exercice physique et l'hygiène alimentaire ; la survenue d'une nouvelle grossesse semble être un facteur de risque important (3x) à développer un diabète ultérieurement (63)
- b) facteurs non modulables : appartenance ethnique ; anamnèse familiale de diabète ; degré d'obésité au cours de la grossesse ; importance de la perturbation du métabolisme glucidique durant la grossesse (y compris nécessité d'une insulinothérapie) ; métabolisme glucidique dans le post-partum

Les oestroprogestatifs après un DG ne semble pas jouer un rôle dans le développement ultérieur de diabète (63), alors que l'allaitement maternel

contribuerait à diminuer ce risque par le biais d'une perte de poids maternel après l'accouchement.

Indépendamment du risque de développer un diabète à long terme, il est intéressant de rapporter que les femmes ayant souffert d'un épisode de DG présentent des anomalies vasculaires qui persistent 3 à 6 mois après l'accouchement, et ce en étant euglycémique (64). Ces auteurs ont étudié la réponse vasodilatatoire endothéliale post hyperémie et post nitrés au niveau de l'artère brachiale à l'aide d'ultrasons, et ont observé une altération de la réponse vasodilatatrice tant chez les femmes obèses que non-obèses. L'expression de cette altération endothéliale était interprétée comme un signe précoce d'athérogenèse, visible chez des femmes n'ayant plus de troubles du métabolisme glucidique résiduel.

6.e. Conséquences à long terme du diabète gestationnel chez l'enfant

Les conséquences immédiates du DG pour l'enfant comprennent les malformations congénitales, la macrosomie, et les modifications métaboliques (hypoglycémie, hypocalcémie, hyperbilirubinémie, polyglobulie). A long terme, les complications à redouter sont le développement d'une obésité et d'un diabète.

Obésité

Le risque accru de devenir obèse pour un enfant né de mère diabétique trouve une explication dans l'influence de l'environnement fœtal sur sa croissance et son équilibre glycémique. Ceci a été démontré chez l'animal né de mère rendu en quelque sorte « diabétique » par une alimentation riche en hydrates de carbone et qui développait ultérieurement un diabète et une obésité malgré un poids de naissance normal (65). Chez l'homme, des études chez les indiens Pima ont également montré que le risque de devenir obèse à l'adolescence était plus grand chez les enfants nés de mère diabétiques et qui avaient un poids de naissance élevé par rapport aux mères non diabétiques (58 vs 17%)(66). Dans une population plus générale, les mêmes auteurs ont observé une corrélation entre la glycémie à 2 heures de l'HGPO pendant la grossesse et l'apparition d'une obésité chez les enfants (67).

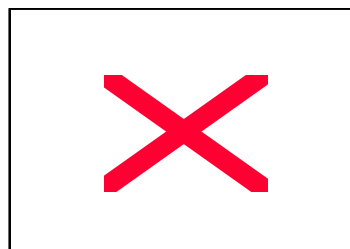
Diabète

L'effet délétère à long terme de l'hyperglycémie chronique pendant la gestation sur la descendance montre que l'environnement intrautérin est un déterminant important du développement de diabète, qui s'ajoute bien sûr aux facteurs génétique. Une étude chez les indiens Pima, chez qui l'incidence de diabète est élevée, montre une survenue fréquente et précoce de diabète chez les enfants de mère ayant eu un DG. Ainsi, 45% des enfants nés de mère diabétique pendant la grossesse ont un diabète vrai à 20 ans, contre 8.6% si la mère avait une intolérance au glucose, et 1.5% si la mère était euglycémique (67). Le poids de l'enfant à la naissance n'était pas un facteur déterminant.

Ce risque accru de diabète et d'obésité chez les enfants nés de mère ayant présenté un DG justifie donc un dépistage et une prise en charge précoce au moment de l'enfance et de l'adolescence.

**7. Identification de facteurs de risques
d'intolérance au glucose dans le post partum
chez des patientes atteintes de diabète
gestationnel :**

UNE ETUDE CLINIQUE



7.a. Introduction

Comme cité préalablement, 3 à 5% des femmes enceintes présentent un DG, c'est à dire une intolérance au glucose de gravité variable démasquée par la grossesse. Il s'agit soit d'un diabète méconnu, soit d'un défaut d'insulinosécrétion par les cellules bêta en rapport avec la demande insulinique accrue de la grossesse. Ces femmes ont relativement fréquemment une intolérance au glucose résiduelle dans le post-partum et sont donc à risque élevé de développer un diabète de type 2 plus tard dans la vie (risque relatif de 12.5 dans les 15 ans qui suivent le diagnostic de DG (68). L'utilité du test de tolérance au glucose (HGPO) effectué dans le post-partum a prouvé son utilité pour mieux identifier le risque de diabète de type 2 dans les années qui suivent la grossesse avec DG (61,69).

Il apparaît donc important de pouvoir identifier le sous-groupe de femmes chez qui une anomalie du métabolisme glucidique persiste 6 semaines à 3 mois post-partum, afin d'intensifier la surveillance et retarder la survenue ultérieure d'un diabète vrai. Cette tâche est rendue difficile par le manque d'homogénéité des critères utilisés dans les études publiées.

Les différents facteurs prédictifs de la persistance d'une anomalie du métabolisme du glucose dans le post-partum sont récapitulés dans le tableau ci-dessous.

Table 7

Etudes	Nombre de patients	Critères prédictifs identifiés
Metzger <i>et al.</i> , 1993	114	Glycémie élevée 2 heures post HGPO (100gr) pendant la grossesse Insulinémie basse
Dacus <i>et al.</i> , 1994	145	DG diagnostiqué < 24 sem de gestation Nécessité d'insulinothérapie
Kjos <i>et al.</i> , 1990	274	Diagnostic précoce Glycémie à jeûn élevée durant la grossesse
Catalano <i>et al.</i> , 1991	103	Diagnostic précoce Glycémie à jeûn élevée à l'HGPO fait durant la grossesse

Abbréviation : HGPO : hyperglycémie provoquée par voie orale ; DG : diabète gestationnel

7.b.Buts

Les buts de notre étude étaient :

1) évaluer de façon rétrospective les facteurs de risques d'intolérance au glucose dans la période du post-partum, dans une population de femmes suivies pour un DG dans un centre hospitalier canadien de 1988 à 1993

2) déterminer s'il existe un biais de sélection parmi les patientes qui sont revenues effectuer un test HGPO en période de post partum.

7.c.Patients, Méthodes, protocole de l'étude et statistiques

Nous avons divisé l'étude en 2 parties :

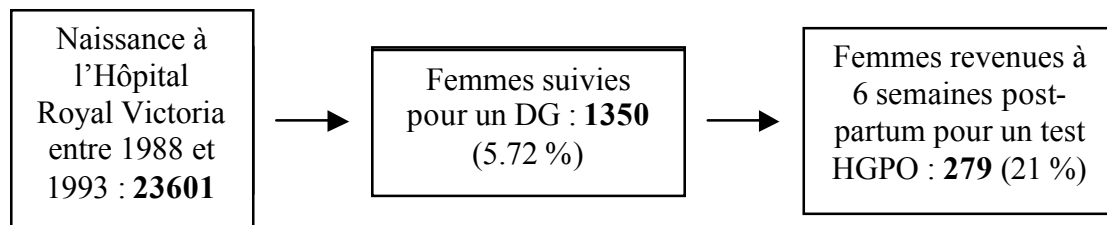
1) Identification de facteurs de risques associés à une intolérance au glucose dans le post-partum, et

2) Comparaison entre le groupe de femmes avec DG chez qui le test HGPO a été effectué dans le post-partum et le groupe des autres femmes avec DG.

En effet, afin d'établir d'éventuel biais de sélection, nous avons étudié toute la population de femmes suivies pour un DG en 1990 et avons comparé les caractéristiques de celles qui sont revenues effectuer un HGPO en post partum par rapport à celles qui n'ont pas effectué ce test .

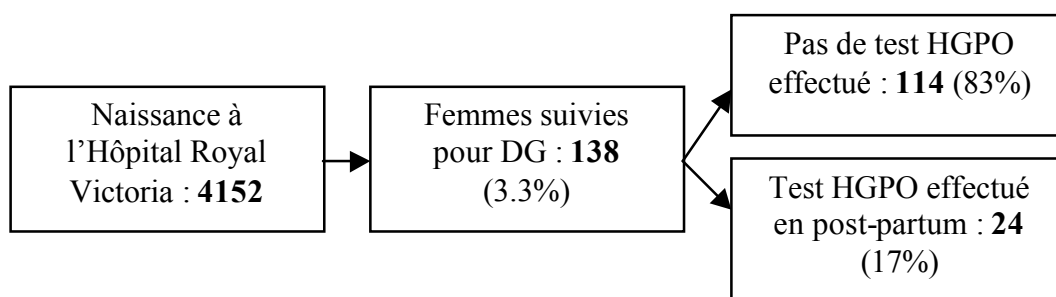
Partie 1

Il s'agit d'une revue rétrospective de tous les dossiers de femmes (n = 279) suivies à la Polyclinique anténatale de l'Hôpital Royal Victoria (Université Mc Gill, Montréal, Canada), entre 1988 et 1993, et qui sont revenues à 6-12 semaines post-partum pour effectuer un test d'HGPO.



Partie 2

Revue rétrospective des dossiers médicaux de la Polyclinique anténatale de l'Hôpital Royal Victoria (Université Mc Gill, Montréal, Canada) de toutes les patientes suivies pour un DG durant l'année 1990 (n = 138)



Prise en charge des patientes à la consultation prénatale

Les patientes suivies à la clinique anténatale ont eu un test de dépistage systématique du DG positif (test d'O'Sullivan avec 50 gr de glucose positif pour un seuil de 7.8 mmol/l) pratiqué entre la 24 et la 28^{ème} semaine de grossesse, suivi d'une HGPO de 100 gr anormale selon les critères du NDDG (voir tableau 5). Les patientes présentant un risque élevé de DG (anamnèse familiale de diabète, obésité, antécédents de DG, de mort in utero, d'hydramnios, ou de macrosomie, étaient dépistées précocément et suivies si une seule valeur à l HGPO (au lieu des deux valeurs requises) se révélait être anormale.

Ces femmes étaient suivies de façon hebdomadaire par une équipe multidisciplinaire (obstétricien, endocrinologue, infirmière et diététicienne). Elles recevaient des recommandations diététiques et l'apprentissage des auto-contrôles glycémiques. Rapidement, si l'objectif d'une glycémie à jeûn inférieure à 5 mmol/l et la glycémie 1 heure post prandiale inférieure à 6.7 mmol/l n'était pas atteint malgré les réajustements diététiques proposés, une insulinothérapie était instaurée, de façon plus précoce que selon la plupart des recommandations (voir Chapitre 8). L'indication à une insulinothérapie était également adaptée en fonction du poids estimé du bébé par échographie.

Définitions utilisées

A 6 semaines post-partum, les définitions diagnostiques suivantes ont été utilisées après l'application d'une HGPO à 75 gr de glucose, selon les critères en vigueur (NDDG, test à 0, 30, 60 90 et 120 minutes) avant les modifications proposées en 1997

Normal toutes valeurs de glycémies normales lors d'un test de 75 gr d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) en se basant sur les critères de NDDG (National Diabetes Data Group), à savoir : glycémie à jeûn inférieure à 6.4 mmol/l ; aucune valeur supérieure à 11.1 mmol/l ; glycémie 2 heures post charge en glucose inférieure à 7.8 mmol/l.

Intolérance au glucose non diagnostique valeurs de glycémie anormale mais ne satisfaisant pas aux critères de NDDG d'intolérance au glucose lors du test à 75 gr en post-partum, à savoir : glycémie à jeûn inférieure à 7.8 mmol/l, associée à une valeur supérieure à 11.1 mmol/l ou à une glycémie 2 heures post charge en glucose supérieure à 7.8 mmol/l (74).

Intolérance au glucose glycémie anormale lors du test de 75 gr en post-partum selon les critères de NDDG, à savoir : glycémie à jeûn inférieure à 7.8 mmol/l, et glycémie 2 heures post charge en glucose comprise entre 7.8 et 11.1 mmol/l, associée à une valeur intermédiaire supérieure à 11.1 mmol/l.

Diabète glycémie anormale en post-partum lors d'un test HGPO à 75 gr, selon les critères de NDDG, à savoir : glycémie à jeûn supérieure à 7.8 mmol/l, ou glycémie 2 heures post charge en glucose supérieure à 11.1 mmol/l, associée à une valeur intermédiaire supérieure à 11.1 mmol/l

« Test HGPO anormal » : ce terme englobe a) l'intolérance au glucose ; b) le diabète

Analyse Statistique

Nous avons employé le logiciel SPSS (Statistical Package for Social Sciences, SPSS pour Windows, 1994, Illinois, USA) pour effectuer l'analyse statistique. L'analyse de comparaison entre les groupes a été faite par le test d'ANOVA. Un $p < 0.05$ était considéré comme statistiquement significatif. Un modèle de régression logistique multiple pas à pas (« stepwise ») a été utilisé pour évaluer les effets de plusieurs variables confondantes.

7.d. Résultats

Table 8

Caractéristiques générales des 279 femmes étudiées lors du dépistage du DG

	Dx de DG < 24 sem. de gestation	Dx de DG > 24 sem. de gestation	Total
N	43	236	279
Age (moy $\pm$ SEM ; années)	32.2 $\pm$ 0.7	31.8 $\pm$ 0.3	31.9 $\pm$ 0.3
Poids pre-partum (moy $\pm$ SEM ; kg)	73.0 $\pm$ 2.5	64.8 $\pm$ 0.9*	64.9 $\pm$ 0.9
Age gestationnel au Dx de DG (jour)	119.5 $\pm$ 5.4	213.4 $\pm$ 1.3*	198.9 $\pm$ 2.5
Insulinothérapie (%)	85%	57%	61%
Dose maximale d'insuline (moy $\pm$ SEM ; unités)	107.3 $\pm$ 13.9	47.2 $\pm$ 3.3*	59.0 $\pm$ 4.2
Poids de l'enfant (moy $\pm$ SEM ; gr)	3065 $\pm$ 145	3325 $\pm$ 41*	3285 $\pm$ 41

*p < 0.05

Abréviations : Dx : diagnostic ; SEM : erreur standard sur la moyenne

Parmi les 279 femmes, 41 ont eu un diagnostic de DG posé avant la 24^{ème} semaine de gestation, par rapport aux 236 autres diagnostiquée après 24 semaines. Le groupe précocément diagnostiqué l'a été sur la base de facteurs de risque pour un DG.

Il n'y a pas de différence d'âge entre les deux groupes, par contre, chez celles chez qui le diagnostic de DG a été posé avant la 24^{ème} semaine, 85% ont dû bénéficier d'une insulinothérapie par rapport à 57% de celles diagnostiquée après 24 semaines de gestation. Par ailleurs, il est aussi intéressant de noter que les femmes atteintes d'un DG diagnostiqué avant la 24^{ème} semaine de gestation avaient un poids corporel plus élevé avant leur grossesse.

On relève également une dose maximale d'insuline nécessaire plus élevée (107.3 ± 13.9 vs 47.2 ± 3.3 unités, $p < 0.05$) dans le groupe de femmes avec diagnostic de DG précoce.

La différence de poids du bébé (environ 250 gr en moyenne plus bas chez les femmes diagnostiquée avant 24 semaines) est vraisemblablement à mettre sur le compte d'un DG rapidement pris en charge.

Métabolisme glucidique anté partum des 279 femmes suivies pour un diabète gestationnel

Lors du dépistage du DG, on relève parmi les 279 patientes suivies à la clinique anténatale les anomalies du métabolisme glucidique suivantes :

4% (n=11) n'avaient pas de DG selon les critères d'O'Sullivan, mais étaient suivies car considérées à haut risque de DG sur la base de facteurs de risque. Toutes ont dûes être traitées par insuline à un moment ou à un autre de leur grossesse

28% (n= 80) étaient intolérantes au glucose sans atteindre les valeurs requises pour le diagnostic de DG (une seule valeur glycémique anormale lors de l'HGPO ante partum). Toutefois, la moitié d'entre elles ont nécessité une insulinothérapie en fin de grossesse.

44% (n=123) avaient un DG vrai qui a pu être traité par régime seul. Toutefois, 53 d'entre elles ont nécessité une insulinothérapie en fin de grossesse.

24% (n=69) avaient un DG qui a dû être traité d'emblée avec de l'insuline.

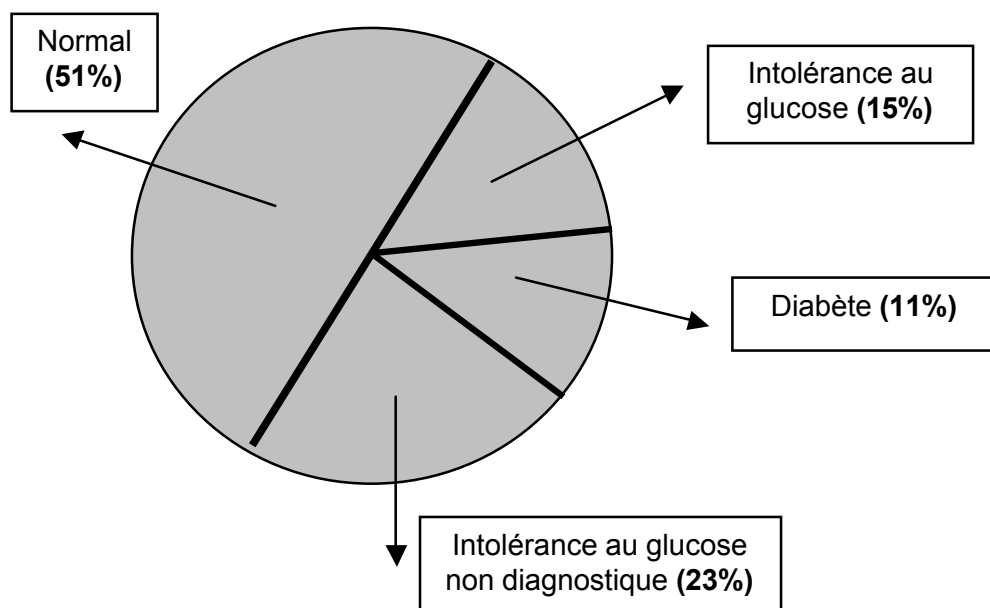
Résultat de l'hyperglycémie provoquée (HGPO) effectuée en post partum

Voici les résultats de l'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) avec 75 gr de glucose, 6 semaines à 12 semaines post partum, chez nos 279 patientes. La moitié d'entre elles seulement ont un test normal, 11% gardent un diabète vrai, et

38% présentent une intolérance au glucose dans une forme complète ou partielle. A noter que dans le sous-groupe de 42 femmes chez qui le diagnostic de DG a été fait avant la 24^{ème} semaine, seules 10 (=23%) avaient un test HGPO normal dans le post partum, alors que 17 (=40%) ont développé un diabète.

Le schéma (figure 1) ci-dessous résume ces résultats :

Test de tolérance au glucose effectué dans le post-partum (n = 279)



Facteurs influençant les résultats du test d'HGPO dans le post-partum

Facteurs indépendants (déterminés par l'analyse de régression multiple)

- 1) Le BMI ($< 27 \text{ kg/m}^2$) ou le poids ($< 75 \text{ kg}$) mesuré lors de la première visite à la clinique anténatale (les femmes non-obèses étaient exposés à un plus grand risque) ($p < 0.01$)

- 2) L'âge gestationnel lors du diagnostic de DG (plus tôt était posé le diagnostic, c'est à dire avant 24 semaines de gestation, plus grand était le risque) ($p < 0.01$)
- 3) La valeur de glycémie 1 heure post-prandiale (> 7.8 mmol/l) lors de la première visite à la clinique anténatale ou lors du test d'HGPO à 100 gr de glucose (> 12 mmol/l) ($p < 0.01$)

Autres facteurs d'influence (significatif en corrélation simple mais pas en analyse de régression multiple)

- 1) La valeur de glycémie à jeûn lors de la première visite à la clinique anténatale ou lors du test d'HGPO à 100 gr de glucose
- 2) La nécessité d'une insulinothérapie, un jeune âge gestationnel au moment du début de l'insulinothérapie, les doses maximales d'insuline utilisées.

Facteurs sans effets statistiquement mesurables

Âge maternel, histoire familiale de diabète, poids maternel dans le post-partum, présence de malformations congénitales lors de la grossesse, âge gestationnel lors de l'accouchement, mode de délivrance, poids de naissance de l'enfant.

Eventuels biais de sélection de la population étudiée

Afin de faire ressortir d'éventuels biais de sélection quant aux femmes qui sont revenues en post partum pour effectuer leur HGPO, nous avons comparé le groupe des 24 patientes revenues pour une HGPO post partum en 1990 à toutes les

femmes suivies à la Clinique anténatale de l'Hôpital Royal Victoria en 1990 pour un DG.

Voici leur caractéristiques :

Table 9

	HGPO post-partum	Pas de test HGPO post-partum	Total
N	24	114	138
Âge (moy $\pm$ SEM ; années)	30.4 $\pm$ 1.3	31 $\pm$ 0.4	30.9 $\pm$ 0.4
Âge gestationnel au diagnostic de DG (jours)	102.7 $\pm$ 9.8	213 $\pm$ 3.5*	192 $\pm$ 3.4
Insulinothérapie (%)	66%	28%*	35%
Âge gestationnel lors du début de l'insulinothérapie (jours)	188.4 $\pm$ 20.1	215.1 $\pm$ 7.3*	206.2 $\pm$ 3.6

* p < 0.05

Ainsi, on peut observer que les patientes qui reviennent pour effectuer un test HGPO dans le post partum sont celles chez qui le diagnostic de DG a été fait précocément durant la grossesse et celles qui ont bénéficié d'une insulinothérapie. Ces patientes apparaissent donc comme un groupe à risque particulièrement élevé de garder un trouble du métabolisme du glucose dans le post partum, ainsi qu'illustré par les résultats de notre étude.

Les valeurs de glycémies à jeûn, post-prandiale ou ante-prandial, l'anamnèse familiale de diabète n'étaient pas différentes entre les deux groupes (données non reportées dans le tableau 9).

Facteurs anténataux prédictifs d'une anomalie du métabolisme du glucose dans le post partum

Les figures 2 et 3 illustrent les relations qui existent entre le poids corporel (exprimé en BMI), la glycémie post prandiale ou post HGPO, et le risque de garder un test HGPO anormal (voir définition) dans la période du post partum, dans la population des 279 femmes étudiées.

Un peu moins de la moitié des patientes suivies avaient un BMI supérieur à 30 kg/m². Une minorité d'entre elles avaient un BMI inférieur à 23 kg/m².

Il faut lire ces figures de la façon suivante :

- Globalement, on observe les mêmes résultats si l'on observe la glycémie à 60 minutes de l'HGPO ou 1 heure post prandiale, lors de la 1^{ère} visite anténatale.
- Les patientes ayant un BMI bas (< 23) représente un collectif minoritaire mais à haut risque de développer une HGPO anormale dans le post partum.
- Parallèlement au BMI, plus la glycémie s'élève à 60 minutes HGPO ou 1 heure post prandiale lors de la 1^{ère} visite anténatale, plus le risque de diabète post partum augmente.
- Si l'on limite ces mêmes observations au sous-groupe de patientes diagnostiquées après 24 semaines, les résultats sont inchangés.

Modèle statistique pour la prédiction d'un test de tolérance au glucose anormal dans le post-partum

$$\text{Risque (\%)} = 6.4 (1\text{h HGPO}) - 1.7 (\text{BMI}) - 2.8 (\text{\AA ge gestationnel au Dx de DG}) + 88.9$$

Où :

- le test HGPO à 1 heure est la valeur de glycémie 1 heure après l'ingestion de 100gr, en mmol/l, durant la grossesse
- BMI est le BMI en kg/m^2 lors de la première visite à la clinique anténatale
- \AA ge gestationnel est l'âge lors du diagnostic de DG, en semaines de gestation

Prenons pour exemple l'année 1990 durant laquelle 138 patientes ont été suivies à la clinique anténatale pour un DG, mais seulement 17% (n=21) sont revenues pour un HGPO post partum. Parmi celles-ci, un test HGPO anormal a permis de poser le diagnostic d'intolérance au glucose ou de diabète chez 8 patientes.

En appliquant le modèle statistique ci-dessus en l'absence de test HGPO, on aurait pu prédire la survenue d'un test HGPO anormal chez 8 patientes. Utilisant cette formule auprès des 94 patientes qui ne sont pas revenues effectuer une HGPO en post partum, le modèle prédit la persistance d'une anomalie de la tolérance au glucose pour 24 d'entre elles.

7. e. Discussion et Conclusions

Voici en résumé les points importants de notre travail :

- a) parmi les patientes avec DG chez qui un test HGPO a pu être effectué dans le post partum, près de la moitié présentaient une forme d'intolérance au glucose et 26% avaient une vraie intolérance au glucose ou un diabète. La moitié seulement de cette population avait un test HGPO dans les limites de la norme.

- b) Les patientes chez qui le diagnostic de DG a été posé avant la 24^{ème} semaine de gestation, celles qui ne souffraient pas d'obésité et celles qui avaient des valeurs de glycémie très élevées, étaient les femmes les plus à risque de garder une intolérance au glucose dans le post partum.
- c) Nous avons développé un modèle prédictif de risque basé sur le test HGPO (100 gr) à 1 heure et le BMI lors de la première visite à la clinique anténatale. En appliquant ce modèle à la cohorte de 1990, on retrouve le nombre de patientes qui ont effectivement gardé un trouble du métabolisme du glucose en post partum.

Cette étude est en accord avec plusieurs essais cliniques (56,61,70-74) et confirme donc que les femmes dont la grossesse se complique d'un DG présente un risque accru de conserver une intolérance au glucose voire un diabète vrai dans le post partum. En effet, dans notre collectif, près de la moitié des patientes testés dans les 6 semaines suivant l'accouchement gardaient un trouble du métabolisme du glucose. Il n'est toutefois pas exclu que nos résultats soient un peu surestimés, car seules 21% des patientes avec DG sont revenues faire un test HGPO 6 à 12 semaines post partum. Ce sous groupe était caractérisé par un diagnostic précoce de DG et l'instauration plus fréquente d'une insulinothérapie, mettant ces femmes particulièrement à risque de garder un test HGPO anormal après leur accouchement. Le test de dépistage que nous avons employé est universellement reconnu (20). Ce test de tolérance au glucose par voie orale (HGPO) utilisant la dose de 75 gr est un outil simple et supérieur aux paramètres cliniques foeto-maternels pour définir l'intolérance au glucose, que ce soit dans la période du post partum ou après plusieurs années (61).

Les résultats de l'étude statistique permettent par ailleurs de préciser que les patientes dont le diagnostic de DG a été porté tôt durant la grossesse ainsi que les plus « minces » avaient un risque particulièrement élevé d'une persistance d'un trouble du métabolisme du glucose après l'accouchement. Il a été suggéré par Kjos (56) que cette prévalence élevée lors de diagnostic de DG fait avant la 24^{ème} semaine de gestation pouvait être en rapport avec un dépistage plus précoce chez des patientes à haut risque de DG, comme une obésité et une histoire familiale de diabète. Nous n'avons pas retrouvé ce biais de sélection dans notre étude, si bien que l'on peut faire l'hypothèse qu'il s'agisse chez ces patientes soit d'un diabète de

type 2 préexistant ou alors d'un diabète type 1 démasqué par la grossesse, comme cela a été suggéré par Pallardo et al. (69).

De façon surprenante, il apparaît que les femmes minces (c'est à dire non obèses) ont un risque plus élevé que les obèses de conserver un trouble du métabolisme du glucose dans le post partum immédiat (6 semaines). On peut à nouveau faire l'hypothèse que ces patientes ont en fait un diabète de type 1. En fait, l'obésité avant la grossesse fait partie des facteurs pronostics indépendants de diabète 3 à 6 mois post partum dans une série de 788 patientes atteintes de DG (69). Nous n'avons malheureusement pas pu évaluer cette variable car le poids avant la grossesse n'était pas disponible dans notre collectif. Il reste néanmoins vrai que l'obésité est un facteur de risque pour le développement ultérieur d'un diabète (plutôt de type 2), c'est à dire plusieurs années après la grossesse (71).

L'intérêt de notre travail réside dans le développement d'un modèle permettant de prédire la persistance d'un trouble du métabolisme du glucose dans la période du post partum, et ce en utilisant des paramètres facile à obtenir lors du diagnostic de DG. Ainsi, les stratégies de prévention du diabète pourraient être appliquées de façon plus efficace et peut être plus précocément chez ces femmes à haut risque de conserver un trouble du métabolisme du glucose 6 semaines après l'accouchement. En effet, des études récentes ont montré l'efficacité d'un programme d'activité physique, de régimes appropriés, associés ou non à une pharmacothérapie, dans la prévention d'une progression d'une intolérance au glucose vers le diabète (58-60).

8. La prise en charge du diabète gestationnel

Les mesures diététiques

Il est important de rappeler que le but du traitement est de réduire les complications maternelles et pour l'enfant ainsi que normaliser les glycémies.

Une fois le diagnostic de DG fait, un traitement diététique doit être instauré. Alors que le régime lors de diabète de type 2 consiste à prévenir les complications vasculaires et lipidiques à moyen et long terme, le but d'un régime lors de DG est de normaliser les glycémies tout en assurant des calories en quantité suffisante pour les besoins de la grossesse.

Ces mesures diététiques visent d'une part à promouvoir la croissance et le développement du fœtus, et de normaliser les glycémies d'autre part. Il suffit dans une grande proportion des cas à assurer l'équilibre métabolique. On peut ainsi faire les recommandations suivantes :

Repas :

3 repas et 3 snacks par jour, à 2-3 heures d'intervalle

Menus individualisés selon les préférences, le type d'exercice effectué durant la journée, et la présence d'une insulinothérapie associée.

Snack du soir qui apporte 25 gr d'HDC et environ 10 gr de protéines

Composition :

HDC : 45-50% (préférer les HDC riches en fibres) ; Protéines : 20-25%,
1.3 g/kg, c'est à dire environ 75 gr par jour minimum

Graisses : 30-35%.

Energie :

Au 1^{er} trimestre, 25 à 35 kcal/kg

Au 2^{ème} et 3^{ème} trimestre, 30 à 35 kcal/kg

Le régime doit être adapté selon le poids de la patiente, la présence d'une cétonurie et les valeurs de glycémie. A ce sujet, il faut préciser que le gain de poids idéal au cours de la grossesse avec DG est relativement mal codifié. Les recommandations se basent sur les données obtenues auprès de femmes enceintes non diabétiques. Alors qu'un gain de poids est important au cours de la grossesse (5 à 7 kg) tant pour la mère (état de nutrition) que pour l'enfant (éviter la survenue d'un enfant de petit poids à la naissance), une prise excessive de poids peut être associée à une macrosomie fœtale. Ainsi, une femme obèse avant la grossesse doit quand même prendre du poids pendant sa grossesse.

Le contrôle de la glycémie doit idéalement être fait par la patiente de façon régulière. On conseille d'effectuer des glycémies capillaires plusieurs fois par jour, c'est à dire à jeûn et en post prandial afin de pouvoir analyser au mieux le profil glycémique. Cette technique a montré son efficacité à réduire l'incidence de macrosomie (75). Les glycémies optimales au cours de grossesse avec DG ont été

étudiées par Langer et al. (76) sur un collectif de 336 femmes atteintes de DG pendant le troisième trimestre. Celles qui avaient plutôt des glycémies basses (4.8 mmol/l) avaient une incidence plus élevée de retard de croissance intra-utérine par comparaison aux autres groupes ($p < 0.001$). Celles chez qui les glycémies étaient plutôt élevées (5.8 mmol/l), il y avait deux fois plus d'enfants gros pour leur âge gestationnel, par rapport aux autres groupes ($p < 0.03$). Ainsi, traiter de façon trop vigoureuse les glycémies peut s'avérer délétère.

L'insulinothérapie

Il n'existe pas de consensus quant à instaurer une insulinothérapie, et la décision d'introduire un tel traitement varie selon les recommandations choisies. En général, lorsque plus de 20% des valeurs de glycémies à jeûn ou post prandiales sont élevées, une insulinothérapie doit être initiée. Une étude a montré que des glycémies à jeûn restant entre 5 et 5.3 mmol/l après quelques semaines de traitement diététique rendaient très probable la nécessité d'une insulinothérapie (77). De même, des valeurs persistantes d'hyperglycémie post prandiales (> 7.2 mmol/l) doivent faire entreprendre un traitement à l'insuline.

Voici les recommandations de l'**ADA** (American Diabetes Association)

« Si le traitement diététique ne maintient pas les glycémies à jeûn < 5.8 mmol/l, et/ou la glycémie post prandiale (2 heures) < 6.7 mmol/l à au moins 2 reprises à 2 semaines d'intervalle »

Et de l'**ACOG** (American College of Obstetricians and Gynecologists) :

“ Si sous un traitement diététique et à au moins 2 reprises sur 2 semaines, les glycémies à jeûn excèdent 5.8 mmol/l et les valeurs post prandiales excèdent 6.7 mmol/l »

Idéalement, le but de ce traitement vise à obtenir des glycémies à jeûn inférieures à 5.3 mmol/l et des glycémies post prandiales inférieures à 6.7 mmol/l. On choisit de préférence une insuline humaine pour éviter le développement d'anticorps.

Les analogues de l'insuline de courte durée d'action de type Lispro ou Aspart semblent avoir un profil idéal durant la grossesse, bien que non encore reconnue dans cette indication. Il en va de même pour celles de longue durée d'action type Glargine ou Detemir, pour lesquelles nous n'avons pas encore assez de recul dans leur utilisation durant la grossesse.

On peut proposer le schéma thérapeutique suivant :

Table 10

<i>Type d'anomalie glycémique</i>	<i>Insulinothérapie</i>
Hyperglycémie à jeûn	10-20 U NPH en soirée
Hyperglycémie post prandiale modérée	5-8 U d'insuline régulière, 15-20 U NPH avant le petit déjeuner
Hyperglycémie à jeûn ou post prandiale Importante	Dose totale d'insuline 0.7 U/kg 2/3 dose avant petit déjeuner, 1/3 après le souper

Il est courant de voir les besoins en insuline augmenter jusqu'à la 34^{ème} semaine de gestation, puis se stabiliser voire diminuer durant le reste de la grossesse.

Autres traitements

La plus grande prudence est habituellement de rigueur quant à la prescription de médicaments durant la grossesse. En particulier, l'usage des antidiabétiques oraux n'est habituellement pas recommandé, car ces molécules passent la barrière placentaire et peuvent stimuler les îlots du fœtus augmentant ainsi l'hyperinsulinémie fœtale et par conséquent le risque de macrosomie. Une étude récente a été malgré tout menée par Langer et al. (78) pour comparer le glyburide (une sulfonylurée) à une insulinothérapie traditionnelle (entre la 11^{ème} et la 33^{ème} semaine de gestation)

auprès de 404 femmes atteintes de DG chez qui l'équilibre glycémique n'avait pu être obtenu par des mesures diététiques et l'exercice physique. On obtenait un excellent contrôle métabolique, car seules 8 patients du groupe glyburide gardaient des glycémies élevées. De plus, on observait moins d'hypoglycémie qu'avec l'insulinothérapie. Finalement, il n'y avait pas de différences entre les groupes en ce qui concerne l'incidence de macrosomie et autres complications potentiellement associées à l'hyperinsulinisme fœtal. Il est certain que ces résultats doivent être confirmés et il n'est pas possible à l'heure actuelle de recommander un tel traitement comme alternative à l'insuline.

9. Conclusions

Le diagnostic d'un DG est important car il a des conséquences à court terme pour la mère et l'enfant, et à moyen et long terme pour la mère en raison du risque élevé de développer un diabète vrai dans les années qui suivent. Ainsi, il est vivement conseillé d'effectuer un test de tolérance au glucose dans les 6 à 12 semaines post partum. Selon les résultats obtenus, on peut proposer des mesures préventives pour retarder la survenue d'un diabète ou pour obtenir un contrôle glycémique optimal lors d'une grossesse ultérieure. A cet effet, notre étude effectuée démontre que les femmes atteintes de DG ayant un risque élevé de conserver un test HGPO anormal dans la période du post partum peuvent être identifiées sur la base de l'information disponible lors du diagnostic de DG dans la période ante partum. Cette information n'est pas uniquement contenue dans le résultat du test HGPO, mais également des données simples comme le BMI (body mass index) et l'âge gestationnel au moment du diagnostic. Finalement, les résultats de notre étude montrent que les patientes les plus minces pendant la grossesse (BMI < 25) sont à haut risque de conserver un trouble du métabolisme du glucose dans le post partum immédiat. On peut supposer que les patientes les plus obèses (BMI > 35) sont aussi à haut risque, mais à plus long terme, c'est à dire des années après l'accouchement.

Cette étude a été menée en tenant compte de critères diagnostiques de diabète qui étaient alors en vigueur. L'abaissement du seuil diagnostique de la glycémie à jeûn et la simplification du diagnostic d'intolérance au glucose sur la base des critères actuels fait penser que la proportion de patientes présentant un trouble du

métabolisme du glucose dans le post partum serait plus importante que celle qui est énoncée dans notre étude.

10. Remerciements

Je tiens à remercier particulièrement mes collègues de l'Hôpital Royal Victoria, Université McGill (Montréal) qui m'ont aidé et soutenu dans la réalisation de cette étude :

Dr Jean-François Yale

Dr Sara Metzler

Dr Danièle Pacaud

Références

1. Porcellati F, Pampanelli S, Rossetti P, et al. Counterregulatory hormone and symptom responses to insulin-induced hypoglycaemia in the postprandial state in humans. *Diabetes* 2003; 52: 2774-83
2. Vella A, Service FJ, O'Brien PC. Glucose counterregulatory hormones in the 72-hour fast. *Endocr Pract* 2003; 9: 115-8
3. Frystyk J, Nyholm B, Skjaerbaek C, et al. The circulating IGF system and its relationship with 24-h glucose regulation and insulin sensitivity in healthy subjects. *Clin Endocrinol* 2003; 58: 777-84
4. Best CH. The first clinical use of insulin. *Diabetes* 1956; 5: 65-7
5. Kahn BB. Facilitative glucose transporters: regulatory mechanisms and dysregulation in diabetes. *J Clin Invest* 1992; 89: 1367-71
6. Stephen JM, Pilch PF. The metabolic regulation and vesicular transport of GLUT 4, the major insulin responsive glucose transporter. *Endocr Rev* 1995; 16: 529-33
7. Bach J-F. Insulin-dependent diabetes mellitus as an autoimmune disease. *Endocr Rev* 1994; 15: 516-20
8. Cavan D, Bain S, Barnett A. The genetics of type 1 (insulin dependent) diabetes mellitus. *J Med Genetics* 1992; 29: 441-9

9. Thivolet C, Nicolino M, Monbeig S, et al. Combination of autoantibody markers and risk for development of type 1 diabetes: results from a large french cohort of family members. *Diabetes Metab (Paris)* 2002; 28: 279-85
10. DeFronzo RA, Ferraninni E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14: 173-9
11. Pendergrass M, Koval J, Vogt C, et al. Insulin-induced hexokinase II expression is reduced in obesity and NIDDM. *Diabetes* 1998; 47; 387-94
12. Tchobroutsky G. Diabète sucré, in: *Traité de Médecine*, 2ème ed. Flammarion Médecine Science, Paris 1987
13. McFarlane CM, Tsakalacos N. The extended Pedersen hypothesis. *Clin Physiol Biochem* 1988; 6: 68-73
14. Butte NF. Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy : normal compared with gestational diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 2000 ; 71 (Suppl) : 1256S-61S
15. Catalano PM. Carbohydrate metabolism and gestational diabetes. *Clin Obstet Gynecol* 1994 ; 37 : 25-38
16. Mills JL, Jovanovic L, Knopp R, et al. Physiological reduction in fasting plasma glucose concentration in the first trimester of normal pregnancy : the diabetes in early pregnancy study. *Metabolism* 1998 ; 47 : 1140-44
17. The DECODE study group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet* 1999; 354: 617-21
18. Imagawa A, Hanafusa T, Tamura S, et al. Pancreatic biopsy as a procedure for detecting in situ autoimmune phenomena in type 1 diabetes : close correlation between serological markers and histological evidence of cellular autoimmunity. *Diabetes* 2001; 50: 1269-73
19. Vitoratos N, Salamalekis E, Kassanos D, et al. Maternal plasma leptin levels and their relationship to insulin and glucose in gestational-onset diabetes. *Gynecol Obstet Invest* 2001; 51: 17-21
20. The Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183-1196
21. Verier-Mine O, Timsit J. Quelle(s) définition(s) du diabète gestationnel doit-on choisir ? *Diabetes Metab* 1997 ; 23 : 15-16

22. Coustan DR. Diagnosis of gestational diabetes. Are new criteria needed ?
Diabetes Reviews 1995 ; 3 : 614-20
23. Kjos SL, Buchanan TA. Gestational diabetes mellitus. N Engl J Med 1999 ; 341 : 1749-56
24. Sacks DA, Greenspoon JS, Abu-Fadil S, et al. Toward universal criteria for gestational diabetes: the 75-gram glucose tolerance test in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1995; 172: 607-14
25. Hadden DR. Geographic ethnic and racial variation in the incidence of gestational diabetes mellitus. Diabetes 1985; 34(suppl 2): 8-12
26. Dornhorst A, Paterson CM, Nicholls JSD, et al. High prevalence of gestational diabetes in women from ethnic minority groups. Diabetic Med 1992; 9: 820-5
27. Jolly M, Sebire N, Harris J, Robinson S, Regan L. The risks associated with pregnancy in women aged 35 years or older. Hum Reprod 2000 ; 15 : 2433-7
28. Catalano PM, Huston L, Amini SB, Kalhan SC. Longitudinal changes in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus. Am J Obstet Gynecol 1999 ; 180 : 903-16
29. Magee MS, Walder CE, Benedetti TJ, Knopp RH. Influence of diagnostic criteria on the incidence of gestational diabetes and perinatal morbidity. JAMA 1993 ; 269 : 609-15
30. American Diabetes Association Consensus Statement. Diabetes Care 1999 ; 22 (suppl 1) : S74-S61
31. Vambergue A. Quelle approche du diabète gestationnel en 2001? Diabetes metab (Paris) 2001 ; 27 : 3S53-3S60
32. Kühl C. Etiology and pathogenesis of gestational diabetes. Diabetes Care 1998; 21 (Suppl 2): 19-26
33. Boden G. Fuel metabolism in pregnancy and in gestational diabetes mellitus. Obst Gyn Clin N Am 1996; 23: 1-10
34. Kalkhoff RK, Kinebah AH, Kim HJ. Carbohydrate and lipid metabolism during normal pregnancy: relationship to gestational hormones action. Semin Perinatol 1978; 2: 291-302
35. Garvey WT, Maianu L, Zhu J, et al. Multiple defects in the adipocyte glucose transport system cause cellular insulin resistance in gestational diabetes: heterogeneity in the number and a novel abnormality in subcellular localization of GLUT4 glucose transporters. Diabetes 1993; 42: 1773-84

36. Friedman JE, Ishizuka T, Shao J, Huston L, Highman T, Catalano P. Impaired glucose transport and insulin receptor tyrosine phosphorylation in skeletal muscle from obese women with gestational diabetes. *Diabetes* 1999; 48: 1807-14
37. Damm P, Kuhl C, Buschard K, et al. Prevalence and predictive value of islet-cell antibodies in women with previous gestational diabetes. *Diabetic Med* 1994; 11: 558-63
38. Chen Y, Liao WX, Roy AC, et al. Mitochondrial gene mutations in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2000; 48: 29-35
39. Sermer M, Naylor CD, Farine D, et al. The Toronto tri-Hospital gestational diabetes project. *Diabetes Care* 1998; 21(suppl 2): 33-42
40. Schaefer UM, Songster G, Xiang A, et al. Congenital malformations in offspring of women with hyperglycemia first detected during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 1165-71
41. O'Sullivan JB, Charles D, Mahan CM, et al. Gestational diabetes and perinatal mortality rate. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 116: 901-4
42. Landon MB, Gabbe SG. Antepartum fetal surveillance in gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 1985; 34 (suppl 2): 50-54
43. Jensen DM, Sorensen B, Feilberg-Jorgensen N, et al. Maternal and perinatal outcomes in 143 Danish women with gestational diabetes mellitus and 143 controls with a similar risk profile. *Diabet Med* 2000; 17: 281-6
44. Tallarigo L, Giampetro O, Penno G, et al. Relation of glucose tolerance to complications of pregnancy in nondiabetic women. *N Engl J Med* 1986; 315: 989-92
45. Persson B, Hanson U. Neonatal morbidities in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1998; 21 (suppl 2): B79-B84
46. Snyder J, Gray-Donald K, Koski KG. Predictors of infant birth weight in gestational diabetes. *Am J Clin Nutr* 1994; 59: 1409-14
47. Metzger BE. Biphasic effect of maternal metabolism on fetal growth: quintessential expression of fuel-mediated teratogenesis. *Diabetes* 1991; 40 (suppl 2): 99-105
48. Knopp RH, Magee MS, Walden CE, et al. Prediction of infant birth weight by GDM screening test: importance of plasma triglyceride. *Diabetes Care* 1992; 15: 1605-13

49. Osmond DT, Nolan CJ, King RG, et al. Effects of gestational diabetes on human placental glucose uptake, transfer, and utilisation. *Diabetologia* 2000; 43: 576-82
50. Babawale MO, Lovat S, Mayhew TM, et al. Effects of gestational diabetes on junctional adhesion molecules in human term placenta vasculature. *Diabetologia* 2000; 43: 1185-96
51. Philipson EH, Super DM. Gestational diabetes : does it recur in subsequent pregnancy ? *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 1324-1331
52. Gaudier FL, Hauth JC, Poist M, et al. Recurrence of gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 755-758
53. Coelingh Bennink HJT. Recurrence of gestational diabetes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Bio* 1977; 7: 359-363
54. Moses RG. The recurrence rate of gestational diabetes mellitus in subsequent pregnancies. *Diabetes Care* 1996; 19: 1348-1350
55. Major CA, deVeciana M, Weeks J, et al. Recurrence of gestational diabetes: who is at risk? *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 1038-42
56. Kjos SL, Buchanan TA, Greespoon JS, et al. Gestational diabetes mellitus : the prevalence of glucose intolerance and diabetes mellitus in the first two months post partum. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 93-8
57. Lam KS, Li DF, Lauder IJ, et al. Prediction of persistent carbohydrate intolerance in patients with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1991; 12: 181-6
58. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343-50
59. Knowles WC, Barrett-Connor E, Fowles SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393-403
60. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, et al. Xenical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004; 27: 155-61
61. Kjos SL, Peters RK, Xiang A, et al. Predicting future diabetes in Latino women with gestational diabetes: utility of early post-partum glucose tolerance testing. *Diabetes* 1995; 44: 585-91

62. Kjos SL, Peters RK, Xiang A, et al. Hormonal choices after gestational diabetes. Subsequent pregnancy, contraception, and hormonal replacement. *Diabetes Care* 1998; 21 (suppl 2): 50-57
63. Peters RK, Kjos SL, Xiang A, et al. Longterm diabetogenic effect of single pregnancy in women with previous gestational diabetes. *Lancet* 1996; 347: 227-30
64. Anastasiou E, Lekakis JP, Alevizaki M, et al. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in women with previous gestational diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 2111-15
65. Satyaprasad SV, Satish CK, Mulchand SP. Persistence of metabolic consequences in the progeny of rats fed a HC formula in their early post natal life. *Am J Physiol* 1995; 269: 731-738
66. Pettitt DJ, Baird HR, Aleck KA, Bennett PH, Knowler WC. Excessive obesity in offspring of Pima indian women with diabetes during pregnancy. *N Engl J Med* 1983; 308: 242-5
67. Pettitt DJ, Aleck KA, Baird R, Carraher MJ, Bennett PH, Knowler WC. Congenital susceptibility to NIDDM: role of intrauterine environment. *Diabetes* 1988; 37: 622-628
68. O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes* 1964; 13: 278-85
69. Pallardo F, Herranz L, Garcia-Ingelmo T, et al. Early postpartum metabolic assessment in women with prior gestational diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 1053-8
70. Catalano PM, Vargo KM, Bernstein IM, et al. Incidence and risk factors associated with abnormal postpartum glucose tolerance in women with gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 914-9
71. Dornhorst A, Bailey PC, Anyaoku V, et al. Abnormalities of glucose tolerance following gestational diabetes. *Quarter J Med* 1990; 284: 1219-28
72. Wein P, Beischer NA, Sheedy MT. Studies of postnatal diabetes mellitus in women who had gestational diabetes. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1997; 37: 420-23
73. Greenberg LR, Moore TR, Murphy H. Gestational diabetes mellitus: antenatal variables as predictors of postpartum glucose intolerance. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 97-101

74. Dacus JV, Meyer NL, Muram D, et al. Gestational diabetes: post partum glucose tolerance testing. *Am J Obstet Gynecol* 1994 ; 171 : 927-31
75. Goldberg JD, Franklin B, Lasser D. Gestational diabetes: impact of home glucose monitoring on neonatal birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154: 546-9
76. Langer O, Brustman L, Anyaegbunam A, et al. Glycemic control in gestational diabetes-how tight is tight enough: small for gestational age versus large for gestational age? *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 646-53
77. McFarland M, Langer O, Conway DL, et al. Dietary therapy for gestational diabetes: how long is long enough? *Obstet Gynecol* 1999; 93: 978-82
78. Langer O, Conway DL, Berkus MD, et al. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000; 343: 1134-8