



Année 2016

N°

Thèse

Pour le
DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État
par

Elise PINTO DA ROCHA

Née le 12/12/1986 à saint Jean de Braye (45)

Impact de l'IMC maternel pré-conceptionnel sur la fréquence des complications materno-fœtales au cours du diabète gestationnel sur une cohorte de 510 patientes prises en charge au CHU de TOURS

Présentée et soutenue publiquement le 25/10/2016 devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Pierre-Henri DUCLUZEAU, Endocrinologie, Diabète, Nutrition, Faculté de Médecine -Tours

Membres du Jury :

Professeur Pierre-Henri DUCLUZEAU, Endocrinologie, Diabète, Nutrition, Faculté de Médecine -Tours

Professeur Franck PERROTIN, Gynécologie-obstétrique, Faculté de Médecine – Tours

Professeur Régis HANKARD, Pédiatrie, Faculté de Médecine – Tours

Docteur Lise CRINIÈRE, Endocrinologie, Diabète, Nutrition, Faculté de Médecine –Tours

Directeur de thèse : **Professeur Pierre-Henri DUCLUZEAU, Endocrinologie, Diabète, Nutrition, Faculté de Médecine -Tours**

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr. Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr. Henri MARRET

ASSESEURS

Pr. Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*
Pr. Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Pr. Hubert LARDY, *Moyens – relations avec l'Université*
Pr. Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, *Médecine générale*
Pr. François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*
Pr. Patrick VOURC'H, *Recherche*

SECRETAIRE GENERALE

Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Pr. Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr. Georges DESBUQUOIS (†)- 1966-1972
Pr. André GOUAZE - 1972-1994
Pr. Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Pr. Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr. Catherine BARTHELEMY
Pr. Philippe BOUGNOUX
Pr. Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr. Loïc DE LA LANDE DE CALAN
Pr. Noël H UTEN
Pr. Olivier LE FLOCH
Pr. Yvon LEBRANCHU
Pr. Elisabeth LECA
Pr. Gérard LORETTE
Pr. Roland QUENTIN
Pr. Alain ROBIER

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – G. BALLON – P. BARDOS – J.L. BAULIEU – C. BERGER – J.C. BESNARD – P. BEUTTER – C. BINET – P. BONNET – M. BROCHIER – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUAZE – J.L. GUILMOT – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – J. LANSAC – Y. LANSON – J. LAUGIER – P. LECOMTE – G. LELORD – E. LEMARIE – G. LEROY – Y. LHUINTE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – M. ROBERT – J.C. ROLLAND – A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – B. TOUMIEUX – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ALISON Daniel.....	Radiologie et imagerie médicale
ANDRES Christian	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis.....	Cardiologie
ANGOULVANT Théodora.....	Pharmacologie clinique
ARBEILLE Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe.....	Immunologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BODY Gilles	Gynécologie et obstétrique
BONNARD Christian.....	Chirurgie infantile
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias	Néphrologie
CALAIS Gilles	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CHANDENIER Jacques	Parasitologie, mycologie
CHANTEPIE Alain.....	Pédiatrie
COLOMBAT Philippe.....	Hématologie, transfusion
CONSTANS Thierry.....	Médecine interne, gériatrie
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COSNAY Pierre.....	Cardiologie
COTTIER Jean-Philippe.....	Radiologie et imagerie médicale
COUET Charles.....	Nutrition
DE TOFFOL Bertrand.....	Neurologie
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DIOT Patrice	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague.....	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
EL HAGE Wissam	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan	Réanimation
FAUCHIER Laurent.....	Cardiologie
FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUQUET Bernard.....	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
GOUDEAU Alain	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GRUEL Yves.....	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier.....	Urologie
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier.....	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOMMET Caroline.....	Médecine interne, gériatrie
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc.....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie
LAURE Boris	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne, gériatrie

MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénérologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Dominique	Réanimation médical, médecine d'urgence
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophthalmologie
QUENTIN Roland	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
ROYERE Dominique	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SALIBA Elie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
SANTIAGO-RIBEIRO Maria.....	Biophysique et médecine nucléaire
SIRINELLI Dominique	Radiologie et imagerie médicale
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VAILLANT Loïc	Dermato-vénérologie
VELUT Stéphane	Anatomie
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

LEBEAU Jean-Pierre
LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien..... Soins palliatifs
POTIER Alain..... Médecine Générale
ROBERT Jean..... Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

BAKHOS David.....	Physiologie
BARBIER Louise	Chirurgie digestive
BERNARD-BRUNET Anne	Cardiologie
BERTRAND Philippe	Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication
BLANCHARD Emmanuelle.....	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
CAILLE Agnès	Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DOMELIER Anne-Sophie.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
GATAULT Philippe	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUILLEUX Valérie	Immunologie
GUILLON Antoine	Réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HOARAU Cyrille	Immunologie
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice.....	Physiologie
LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique

MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
PIVER Éric	Biochimie et biologie moléculaire
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
PLANTIER Laurent	Physiologie
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénérologie
TERNANT David	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia	Neurosciences
DIBAO-DINA Clarisse	Médecine Générale
LEMOINE Maël	Philosophie
MONJAUZE Cécile	Sciences du langage - orthophonie
PATIENT Romuald	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
ESCOFFRE Jean-Michel	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
GILOT Philippe	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice.....	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 930
LE PAPE Alain	Directeur de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
MAZURIER Frédéric	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
PAGET Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL William	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
SI TAHAR Mustapha	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
WARDAK Claire	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier
MONDON Karl	Praticien Hospitalier
PERRIER Danièle	Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

LALA Emmanuelle	Praticien Hospitalier
MAJZOUB Samuel	Praticien Hospitalier

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier
------------------------	-----------------------

SERMENT D'HIPPOCRATE



En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

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

Impact of pregravid body mass index on the incidence of adverse pregnancies outcomes in women with gestational diabetes mellitus

Abstract :

Context and aim of the study : This study retrospectively evaluated the pregnancy adverse outcomes of women with gestational diabetes mellitus depending on their body mass index (BMI).

Methods : A total of 510 women without pregravid diabetes were classified according to their pregravid BMI (< 21 kg/m²: thin, 21-24.9 kg/m²: normal range, 25-29.9 kg/m² : overweight, 30-34.9 kg/m²: grade 1 obesity, > 35 kg/m² : grade 2 obesity and more). Main outcome measures were Large/Small for gestational age (LGA/SGA), macrosomia, preeclampsia, and caesarean section.

Results : Women with higher BMI were more aged, multiparous and had more history of gestational diabetes mellitus. Preeclampsia increased with BMI but it was not significant statistically. LGA and macrosomia were similar regardless of the pregravid BMI. SGA were more frequent in women with BMI < 21 kg/m² (p = NS). Caesarean section increased significantly with BMI (p = 0.04), especially in obese women. No statistical difference was found regarding on term delivery or child birth weight.

Conclusion : Pregravid BMI is an additional risk factor of adverse pregnancy outcome in women with gestational diabetes mellitus especially regarding on caesarean section. Overweight and obese women should be advised to lose as much weight as possible before starting a pregnancy.

Keywords: gestational diabetes mellitus, body mass index, pregnancy outcome

Impact de l'IMC maternel pré-conceptionnel sur la fréquence des complications materno-fœtales au cours du diabète gestationnel sur une cohorte de 510 patientes prises en charge au CHU de TOURS

Résumé

Contexte de l'étude : nous avons réalisé une étude rétrospective afin d'évaluer la fréquence des complications materno-fœtales des femmes suivies pour diabète gestationnel au CHU de TOURS, en fonction de leur IMC pré-conceptionnel.

Matériels et méthodes : Un total de 510 patientes, ne présentant pas de diabète antérieur à la grossesse a été inclus dans l'étude et a été réparti en 5 groupes en fonction de l'IMC pré-conceptionnel (< 21 kg/m²: maigre, 21-24.9 kg/m²: normal, 25-29.9 kg/m² : surpoids, 30-34.9 kg/m²: obésité grade 1, > 35 kg/m²: obésité grade 2 et plus). Les principaux paramètres évalués concernaient la survenue de Large/small for gestational age (LGA/SGA), macrosomie fœtale, pré-éclampsie et recours à la césarienne.

Résultats : Plus l'IMC augmentait, plus les patientes étaient âgées, multipares et avaient déjà présenté un diabète gestationnel lors d'une grossesse antérieure. La fréquence de la pré-éclampsie augmentait avec l'IMC mais de façon non significative. Les taux de LGA et de macrosomie étaient similaires dans tous les groupes. La fréquence du recours à la césarienne augmentait significativement avec l'IMC ($p = 0.04$) en particulier chez les femmes obèses. Aucune différence significative n'a été retrouvée concernant le terme à l'accouchement ou le poids de naissance des nouveau-nés.

Conclusion : l'IMC pré-conceptionnel est un facteur risque supplémentaire de complications materno-fœtales et en particulier de recours à la césarienne. Il devrait donc être conseillé aux femmes obèses ou en surpoids de perdre le maximum de poids avant de débiter une grossesse.

Mots clés : diabète gestationnel, IMC, complications materno-fœtales

Remerciements

A Monsieur le Professeur Ducluzeau,

Qui me fait l'honneur de diriger ce travail et de présider ce jury.

Veillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance pour m'avoir permis de réaliser ce travail.

Je vous remercie de votre disponibilité, votre aide et votre soutien tout au long de cette expérience.

A Monsieur le Professeur Hankard,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de ma gratitude.

A Monsieur le Professeur Perrotin,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de ma gratitude.

A Madame le Docteur Crinière,

Tu me fais l'honneur de juger ce travail.

Mes sincères remerciements pour l'intérêt porté à ce travail, mais surtout pour m'avoir appris l'endocrinologie au lit du malade et pour ton soutien tout au long de l'internat.

Merci à toute l'équipe du service d'endocrinologie et médecine interne du CHU de Tours et du service d'endocrinologie du CHR d'Orléans pour m'avoir appris à travailler en équipe et m'avoir soutenu tout au long de l'internat

Merci à tous mes anciens co-internes pour m'avoir supporté pendant toutes ces années et m'avoir soutenu dans les moments difficiles.

Merci à ma famille de m'avoir permis de réaliser ces études et d'avoir supporté mes sautes d'humeur.

Merci à Jessica, Sophie et Thomas pour leur soutien tout au long de ces années.

Merci aux patients que j'ai croisé durant mon internat. Vous m'avez appris à être le médecin que je suis aujourd'hui.

Table des matières

Lexique	12
Introduction	13
Matériels et méthodes	15
Résultats	20
Discussion	28
Conclusion	32
Bibliographie	33

Lexique

ARCF : anomalie du rythme cardiaque fœtal

ATCD : antécédent

AUDIPOG : association des utilisateurs des dossiers informatisés en pédiatrie, obstétrique et gynécologie

CNGOF : collège national des gynécologues et obstétriciens français

FCS : fausse couche spontanée

HGPO : hyperglycémie provoquée par voie orale

HTA : hypertension artérielle

IADPSG : International association of diabetes and pregnancy study group

ILA : index de liquide amniotique

IMC : indice de masse corporelle

INDAO : protocole d'étude comparant l'efficacité du traitement par Daonil versus insuline.

(Critères d'inclusion : femmes âgées de 18 à 45 ans, grossesse unique, diagnostic de diabète gestationnel entre 24 et 34 SA, échec des règles hygiéno-diététiques)

InVS : institut de veille sanitaire

IOM : Institut of medecine

LGA : large for gestational age

MAP : menace d'accouchement prématuré

MFIU : mort fœtale in utero

OMS : organisation mondiale de la santé

SGA : small for gestational age

SA : semaines d'aménorrhée

Introduction :

Le surpoids et l'obésité, en constante augmentation, sont un enjeu de santé publique majeur.

En 2009, l'OMS (1) estimait que l'obésité concernait 1.4 milliards de personnes dans le monde chez les sujets de 20 ans et plus et qu'elle pourrait atteindre jusqu'à 3.3 milliards de personnes d'ici 2030.

En France, l'évolution de la prévalence de l'obésité est surveillée tous les 3 ans, depuis 1997, par le réseau ObEpi. La dernière publication en 2012 (2), estimait la prévalence de l'obésité en France à 15% vs 8.5% en 1997, soit un quasi doublement en 15 ans. De plus, le pourcentage de sujets d'IMC normal ou bas a nettement reculé en 15 ans de 62% en 1997 à 53% en 2012, soit un pourcentage de sujets en surpoids de 32.3%. Cette augmentation de la prévalence de l'obésité touche particulièrement les femmes entre 18 et 25 ans, en âge de procréer, à 6% en 2012 vs 2% en 2009, ce qui constitue un sujet d'inquiétude supplémentaire concernant la survenue de complications durant la grossesse.

En effet, l'obésité durant la grossesse est un facteur de risque indépendant reconnu de complications, telles que la macrosomie fœtale, la nécessité d'une césarienne, la pré-éclampsie ou encore le diabète gestationnel (3) (4) (5).

Le diabète gestationnel est défini comme une intolérance aux hydrates de carbone débutant ou premièrement diagnostiqué au cours de la grossesse (6).

En France, la prévalence du diabète gestationnel ne cesse également d'augmenter, particulièrement depuis la mise en application des nouvelles recommandations en 2010 (7) (préconisant un dépistage ciblé, concernant notamment les femmes avec IMC > 25kg/m²), de 8 % à 14% en 2014 (8).

La publication de ces recommandations a fait suite à la publication de plusieurs grands essais randomisés contrôlés, notamment l'étude HAPO en 2008 (3), puis l'étude LANDON en 2009 (9), confirmant d'une part, l'association linéaire entre le taux de glycémie et la survenue de complications materno-fœtales, même pour des glycémies moins élevées que dans un diabète avéré et d'autre part, le bénéfice d'une prise en charge thérapeutique sur le taux de complications materno-fœtales.

Des inquiétudes ont également été émises concernant le devenir des femmes ayant présenté un diabète gestationnel (particulièrement si ces femmes étaient en surpoids ou présentaient une obésité) et de leurs enfants, avec un risque plus élevé de développement d'un diabète de type 2 et de complications cardiovasculaires pour la mère et d'une obésité dès l'enfance pour l'enfant (10) (11).

Une étude de 2010 (12) retrouvait déjà une prévalence plus élevée du diabète gestationnel chez les femmes obèses, ce qui a été confirmé par l'étude de Black et al en 2013 (4) dans laquelle 76.3% des patientes présentant un diabète gestationnel étaient en surpoids ou obèses.

Il a également été observé dans les études un recours plus fréquent à l'insuline, afin d'obtenir les objectifs glycémiques chez les patientes en surpoids ou obèses (13) (14). Cela s'expliquerait par le développement d'une insulino-résistance d'autant plus importante que l'IMC est élevé particulièrement dans le cas des diabètes gestationnels de diagnostic précoce (15).

Autre fait important, l'obésité et le diabète gestationnel entraînent indépendamment un sur-risque de complications materno-fœtales, avec un impact plus important de l'IMC selon Ricart et al (16), mais l'association de ces 2 facteurs de risques a un effet cumulatif encore plus délétère sur la survenue de complications materno-fœtales, comme l'a récemment démontré une nouvelle analyse de la cohorte de l'étude HAPO (17) et l'étude de Wahabi et al (18).

De nombreuses études ont évalué l'impact de la prise de poids durant la grossesse sur la survenue de complications materno-fœtales en cas de diabète gestationnel (18) (19) (20) (21) retrouvant un sur-risque de macrosomie fœtale, LGA, césarienne, accouchement prématuré et hypoglycémie néonatale en cas de prise de poids supérieure aux recommandations de l'IOM (22). Une étude récente de Gante et al (21), concluait qu'une prise de poids < 5kg chez les patientes obèses diminuait significativement le risque de complications.

Il a été retrouvé que l'IMC maternel au cours du diabète gestationnel entraîne un sur-risque de complications telles que la macrosomie fœtale, les accouchements prématurés, la pré-éclampsie, la césarienne ou les hypoglycémies néonatales (14) (23) (24). Cependant la plupart de ces études concernaient des patientes d'origine anglo-saxonne. Nous avons retrouvé une étude française publiée sur le sujet par Cosson et al (25), mais celle-ci ne concernait pas uniquement les patientes avec diabète gestationnel.

Nous avons donc décidé d'évaluer la fréquence des complications du diabète gestationnel en fonction de l'IMC pré-conceptionnel sur une cohorte de patientes prises en charge au CHU de TOURS, depuis la mise en place des nouvelles recommandations et ainsi déterminer si un IMC plus élevé était associé à un sur-risque de complications.

Matériel et méthodes :

Population étudiée :

Nous avons réalisé une étude rétrospective sur cohorte de patientes prises en charge au CHU de Tours pour diabète gestationnel entre mai 2012 et septembre 2015.

Le critère d'inclusion dans l'étude était un diabète gestationnel avéré diagnostiqué selon les recommandations IADPSG (26) et CNGOF (7) :

- Soit par une glycémie à jeun $> 0.92\text{g/L}$ mais $< 1.26\text{g/L}$ au 1^{er} trimestre de grossesse
- Soit devant une valeur pathologique à l'un des temps de l'HGPO à 75g entre 24 et 28 SA
- Soit par extension devant la survenue d'une complication materno-fœtale à type de macrosomie fœtale ou d'hydramnios ou d'une élévation de la glycémie à jeun au 2^{ème} ou 3^{ème} trimestre

Le critère d'exclusion de l'étude était un diabète préexistant à la grossesse.

Sur les 968 patientes prises en charge au CHU sur cette période :

- 14 ont été exclues pour diabète de type 2,
- 3 pour diabète de type 1
- 444 pour manque de données dans le dossier médical concernant les données anthropométriques de la patiente avant la grossesse, et les complications materno-fœtales.

510 patientes, au total, ont finalement été incluses dans l'étude.

Nous avons ensuite séparé notre cohorte en 5 groupes de patientes en fonction de leur IMC pré-conceptionnel comme suit :

- Groupe 1 : patientes maigres : $\text{IMC} < 21 \text{ kg/m}^2$
- Groupe 2 : patientes de poids normal : IMC entre 21 et 24.9 kg/m^2
- Groupe 3 : patientes en surpoids : IMC entre 25 kg/m^2 et 29.9 kg/m^2
- Groupe 4 : patientes en obésité grade 1 : IMC entre 30 et 34.5 kg/m^2
- Groupe 5 : patientes en obésité grade 2 et plus : $\text{IMC} > 35\text{kg/m}^2$

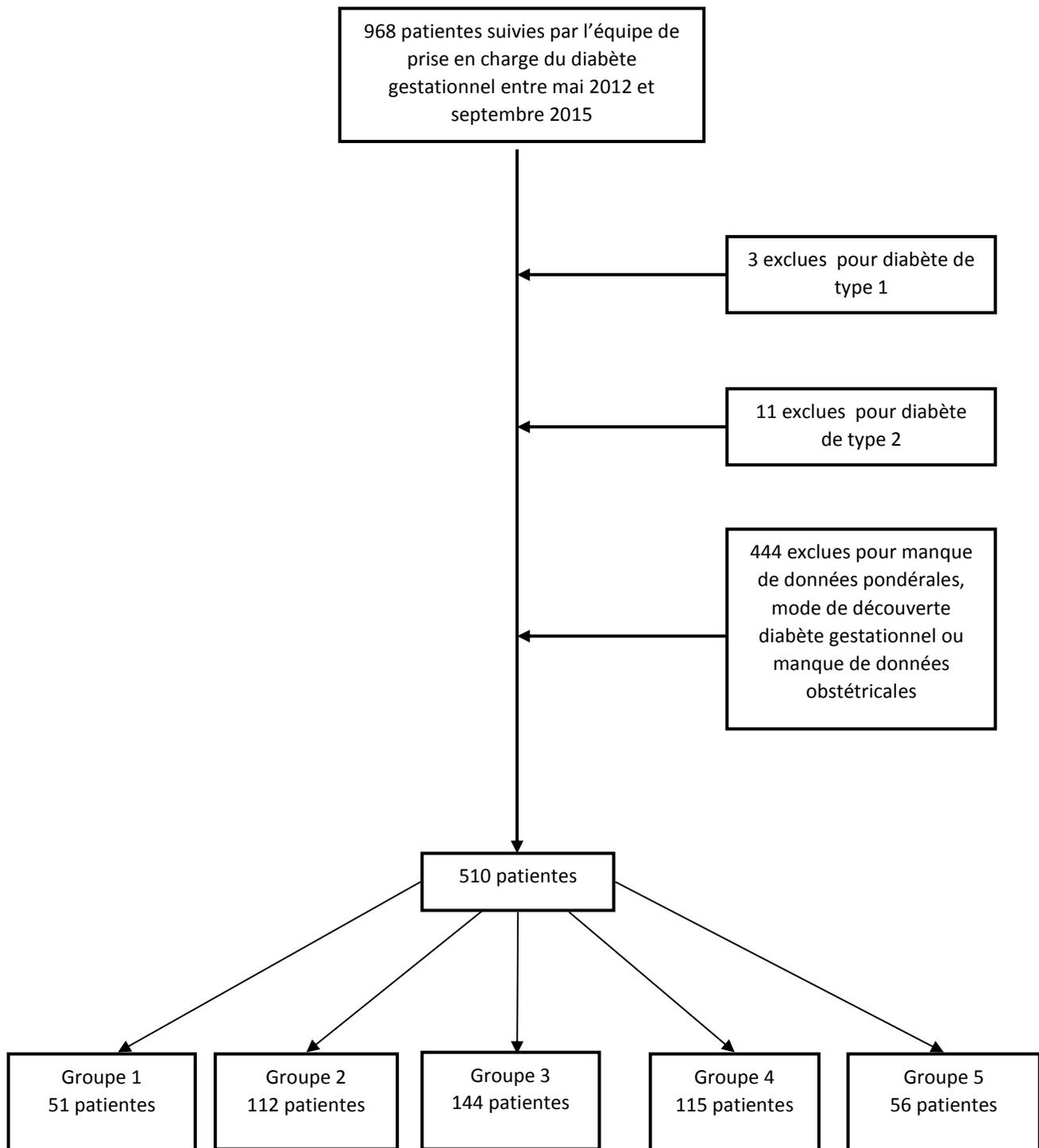


Figure 1 : Flow chart

Les patientes adressées au CHU de TOURS pour diabète gestationnel bénéficiaient d'abord d'une séance d'éducation en groupe comportant :

- Un atelier réalisé par un diabétologue avec information sur le diabète gestationnel et ses complications
- Un atelier réalisé par une infirmière d'éducation thérapeutique sur les objectifs et l'auto-surveillance glycémique (objectif glycémie à jeun < 0.95g/L et glycémie post prandiale à 2h < 1.2g/L)
- Un atelier diététique

Les patientes surveillaient ensuite leur glycémie capillaire 6 fois par jour et transmettaient hebdomadairement leurs résultats glycémiques à la diabétologue du service.

Si les objectifs glycémiques n'étaient pas atteints, elles bénéficiaient soit d'une consultation diététique individuelle (en cas d'élévation préférentielle des glycémies postprandiales suggérant une origine alimentaire), soit d'une hospitalisation dans le service (en cas d'élévation des glycémies à jeun +/- postprandiales), afin de surveiller les glycémies sous régime adapté et de décider de la nécessité ou non de l'introduction d'une insulinothérapie.

Si une insulinothérapie était instaurée durant l'hospitalisation, les patientes étaient revues régulièrement en consultation au décours par le médecin du service en charge du diabète gestationnel.

Données recueillies :

Pour chaque patiente nous avons recueilli via le dossier patient informatisé du CHU de TOURS les éléments suivants :

- L'âge maternel
- Les données morphologiques de la patiente en début de grossesse : Poids, IMC
- Les facteurs de risque cardio-vasculaire : HTA, dyslipidémie, tabagisme actif, éthylisme
- Les antécédents obstétricaux : nombre de grossesses/parité, diabète gestationnel, HTA gravidique, pré-éclampsie, macrosomie fœtale, hydramnios, fausse couche spontanée, mort fœtale in utero.
- Les antécédents familiaux de diabète au 1^{er} degré
- L'origine ethnique

- Le mode de découverte du diabète gestationnel :
 - glycémie à jeun 1^{er} trimestre > 0.92 g/L
 - une valeur pathologique à l'HGPO 75 g entre 24 et 28 SA : glycémie à T 0 > 0.92g/L, glycémie à T + 1h : > 1.80g/L, glycémie à T + 2h > 1.53g/L
 - survenue d'une complication au cours de la grossesse à type de macrosomie fœtale ou d'hydramnios (diagnostiqués à l'échographie)
 - glycémie à jeun pathologique au 2^{ème} ou 3^{ème} trimestre.

- Le mode de traitement du diabète gestationnel : régime seul, régime + insuline, régime + Daonil®
(2 patientes, dans le cadre du protocole de recherche INDAO)

- Le terme à la mise en place de l'insulinothérapie

- La prise de poids maternel au cours de la grossesse

- Les complications obstétricales définies comme suit
 - HTA gravidique : PA > 140/90 mmHg apparue pendant la grossesse après 20 SA
 - Pré-éclampsie : PA > 140/90 mmHg et protéinurie > 300 mg/24h, apparues pendant la grossesse
 - Hydramnios : index de liquide amniotique (ILA) > 25cm
 - Oligoamnios : ILA < 5 cm
 - Anamnios : absence de liquide amniotique
 - Menace d'accouchement prématuré : modifications cervicales et contractions utérines entre 22 et 36 SA.
 - Traumatismes périnéaux : de la simple déchirure au périnée complet
 - Hémorragie de la délivrance : pertes sanguines durant l'accouchement > 500 ml
 - Extraction instrumentale : utilisation de forceps/ventouse/spatule

- Le mode d'accouchement: déclenchement, césarienne
- Le terme à l'accouchement
- Les accouchements prématurés définis comme accouchement avant 37 SA

Pour chaque nouveau-né nous avons recueilli les informations suivantes :

- Le sexe
- Le poids de naissance du nouveau-né interprété comme suit :
 - Large for gestational age (LGA) : poids de naissance supérieur au 90^{ème} percentile des courbes AUDIPOG
 - Small for gestational age (SGA) : poids de naissance inférieur au 10^{ème} percentile des courbes AUDIPOG
 - Macrosomie : poids de naissance supérieur à 4000 g.
- Les complications fœtales définies sur la clinique :
 - Mécaniques : dystocie des épaules, allongement du plexus brachial
 - Métaboliques : hypoglycémie néonatale, ictère
 - Cardio-respiratoires : anomalies du rythme cardiaque fœtal et détresse respiratoire néonatale
- Hospitalisation en soins intensifs ou pédiatrie
- Mort fœtale durant la grossesse ou dans les suites de l'accouchement

Études statistiques :

5 groupes ont été comparés en fonction de l'IMC maternel pré-conceptionnel : groupe 1 : IMC < 21 kg/m², groupe 2 : IMC entre 21 et 24.9 kg/m², groupe 3 : IMC entre 25 et 29.9 kg/m², groupe 4 entre 30 et 34.9 kg/m² et groupe 5 : IMC >35 kg/m².

Le critère de jugement principal était l'évaluation de la fréquence des complications materno-fœtales en fonction de l'IMC pré-conceptionnel et la recherche d'une éventuelle corrélation entre l'IMC et la survenue de ces complications.

Outils statistiques :

Les données qualitatives étaient présentées en pourcentage et comparées à l'aide du test du χ^2 . Les données quantitatives étaient exprimées en moyennes et leurs écart-types, et ont été comparées à l'aide du test de Kruskal Wallis. Les résultats étaient considérés comme significatifs pour un $p < 0.05$.

Résultats

1/Caractéristiques de population de l'étude

510 patientes ont été incluses dans l'étude et ont ensuite été séparées en 5 groupes en fonction de leur IMC pré-conceptionnel.

	Groupe 1 : n = 51	Groupe 2 n = 112	Groupe 3: n = 144	Groupe 4: n = 115	Groupe 5 : n = 86	p value
Age maternel (ans)	31,2	32	32,3	32,9	32,9	0,54
Poids maternel moyen (kg)	52,2	60,5	71,5	83,4	106	< 0,0001
IMC maternel moyen (kg/m ²)	19,4	22,8	26,8	31,7	40,3	< 0,0001
Facteurs de risque cardio-vasculaire						
HTA	0	0,9% (1)	3,5% (5)	4,4% (5)	8,1% (7)	-
Dyslipidémie	0	2,7% (3)	0	0,9% (1)	2,3% (2)	-
Tabagisme actif	23,5% (12)	19,6% (22)	18,1% (26)	12,2% (14)	17,4% (15)	0,42
Consommation éthylique	0	0,9% (1)	0	1,7% (2)	0	-

Tableau 1 : Caractéristiques des patientes à l'inclusion

L'âge maternel moyen dans les 5 groupes était comparable (31.2 ans à 32.9 ans), avec toutefois une tendance à un âge maternel plus élevé des femmes en surpoids et en obésité.

Concernant les facteurs de risque cardio-vasculaire, les femmes présentant une obésité semblaient être plus hypertendues que les autres, mais le faible nombre de sujets hypertendus ne permettait pas de réaliser de test statistique. Aucune différence significative n'a été retrouvée entre les groupes concernant la consommation tabagique.

	Groupe 1 : n = 51	Groupe 2 n = 112	Groupe 3: n = 144	Groupe 4: n = 115	Groupe 5 : n = 86	p value
Antécédents obstétricaux de la patiente						
Diabète gestationnel	9,8% (5)	16,1% (18)	15,3% (22)	27,8% (32)	18,6% (16)	0,03
Pré-éclampsie	0	1,8% (2)	2,8% (4)	3,5% (4)	4,7% (4)	-
HTA gravidique	0	0	0,7% (1)	4,4% (5)	3,5% (3)	-
Macrosomie	3,9% (2)	8% (9)	12,5% (18)	11,3% (13)	8,1% (7)	-
Hydramnios	0	0,9% (1)	0	1,7% (2)	1,2% (1)	-
Fausse couche spontanée	17,7% (9)	22,3% (25)	23,6% (34)	25,2% (29)	32,6% (28)	0,32
Mort fœtale in utero	0	2,7% (3)	2,8% (4)	5,2% (6)	9,3% (8)	-
Antécédents familiaux de diabète						
Multipares	43,1% (22)	67,9% (76)	68,1% (98)	77,4% (89)	76,7% (66)	< 0,05
Caucasiennes	83,4% (42)	79,5% (89)	70,8% (102)	70,4% (81)	77,9% (67)	0,23

Tableau 2 : Antécédents obstétricaux des patientes à l'inclusion

La fréquence des antécédents de diabète gestationnel augmentait globalement de façon concomitante à l'IMC, sauf dans le groupe 5.

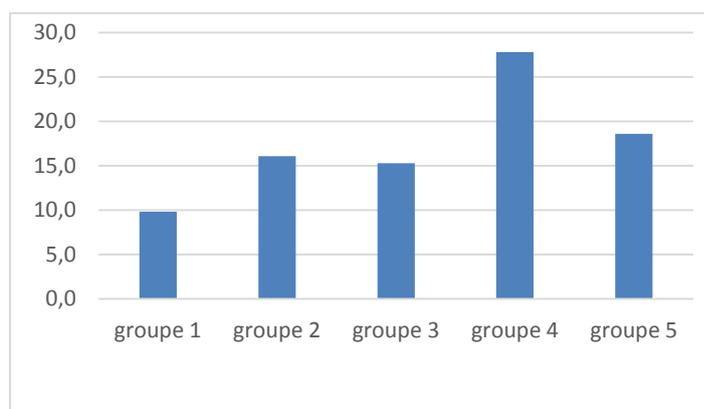


Figure 2 :
ATCD de diabète gestationnel

La fréquence des antécédents de pré-éclampsie augmentait avec l'IMC. Les antécédents de macrosomie fœtale étaient globalement similaires dans tous les groupes sauf dans le groupe 1 où ils étaient nettement moins fréquents.

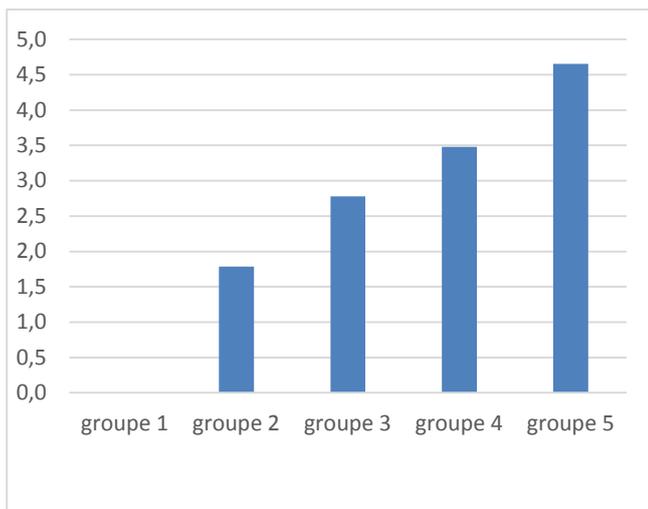


Figure 3 : ATCD de pré-éclampsie

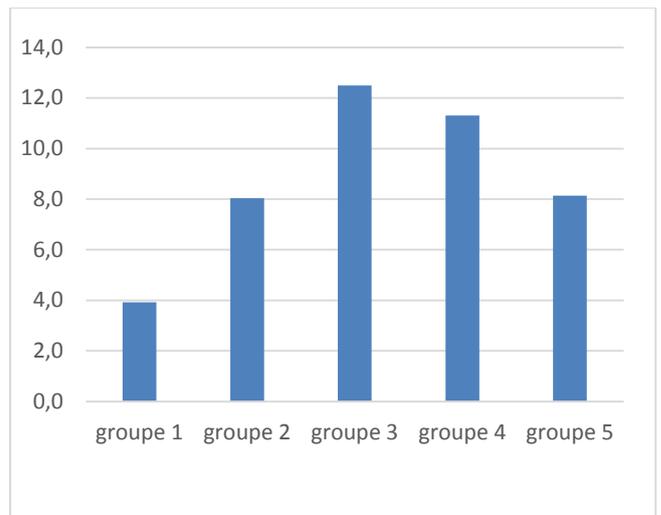


Figure 4 : ATCD de macrosomie

La fréquence de survenue d'une mort fœtale in utero augmentait de façon conjointe à l'IMC, tout comme celle des fausses couches spontanées, malgré l'absence de significativité statistique compte tenu des faibles écarts entre les groupes.

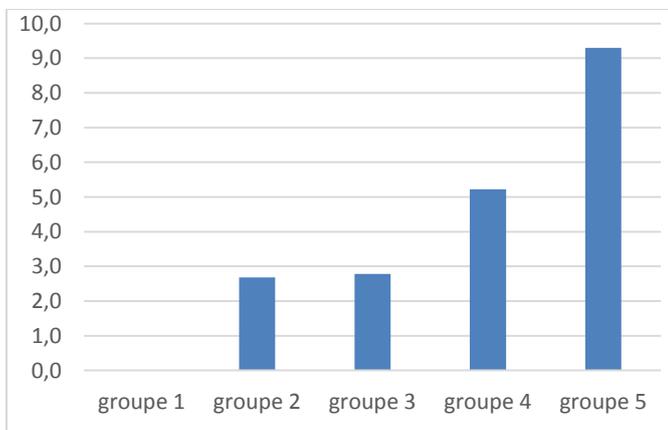


Figure 5 : ATCD de MFIU

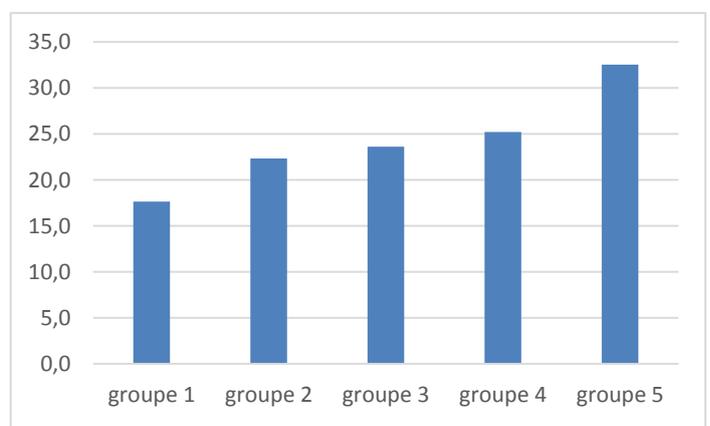


Figure 6 : ATCD de fausse couche spontanée

Plus l'IMC moyen était élevé, plus la fréquence des patientes multipares augmentait.

La proportion de patientes présentant des antécédents familiaux de diabète au 1^{er} degré était globalement similaire dans tous les groupes, excepté dans le groupe 1.

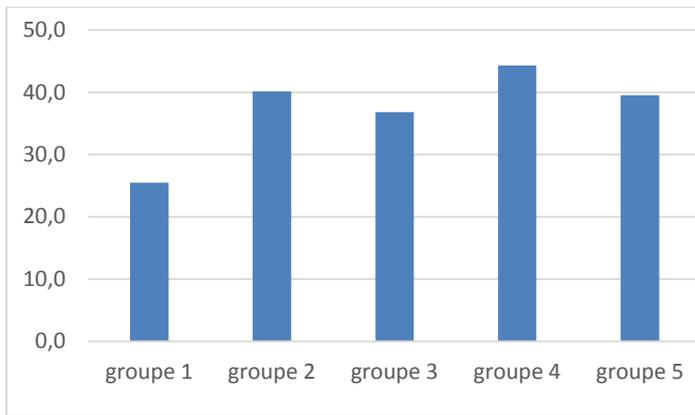


Figure 7 :
ATCD familiaux de diabète

2/Mode de découverte du diabète gestationnel

	Groupe 1 : n = 51	Groupe 2 : n = 112	Groupe 3 : n = 144	Groupe 4 : n = 115	Groupe 5 : n = 86	p value
Glycémie à jeun	13,7% (7)	21,4% (24)	35,4% (51)	41,7% (48)	55,8% (48)	< 0,05
HGPO	82,4% (42)	73,2% (82)	62,5% (90)	57,4% (68)	39,5% (34)	< 0,05
Macrosomie	3,9% (2)	4,5% (5)	2,1% (3)	0	4,7% (4)	-
Hydramnios	0	0,9% (1)	0	0,9% (1)	0	-

Tableau 3 : Mode de découverte du diabète gestationnel

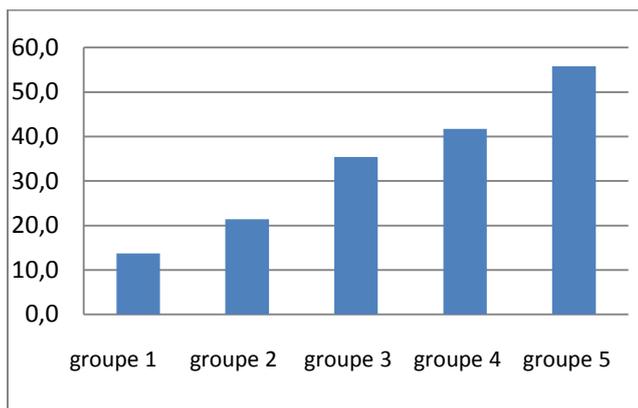


Figure 8 : découverte sur glycémie à jeun

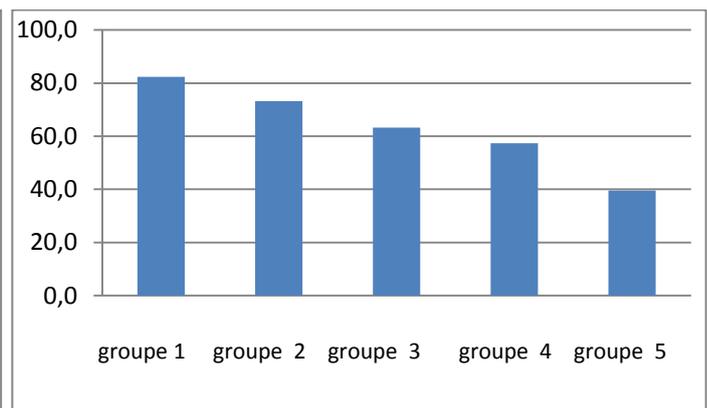


Figure 9 : découverte sur HGPO

La proportion des patientes diagnostiquées sur une élévation de la glycémie à jeun augmentait de façon croissante avec l'IMC maternel, et inversement pour les patientes diagnostiquées sur l'HGPO. Peu de patientes étaient diagnostiquées sur une complication de la grossesse.

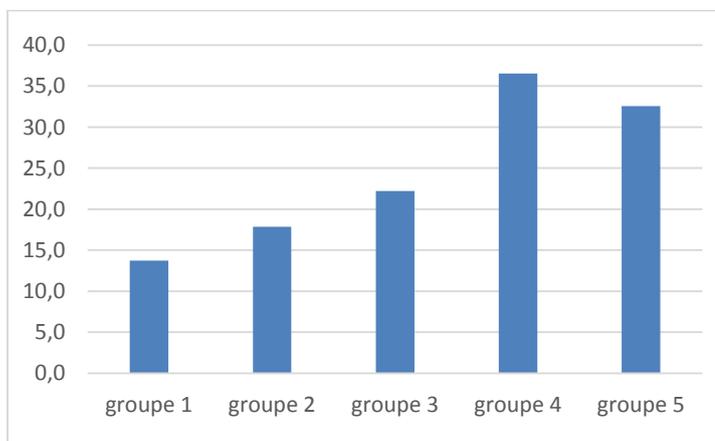
Modalités thérapeutiques du diabète gestationnel

	Groupe 1 : n = 51	Groupe 2 : n = 112	Groupe 3 : n = 144	Groupe 4 : n = 115	Groupe 5 : n = 86	p value
Régime seul	86,3% (44)	82,1% (92)	76,4 (110)	63,5% (73)	67,4% (68)	0,002
Insuline	13,7% (8)	17,9% (20)	22,2% (32)	36,5% (42)	32,6% (28)	0,001
Daonil®	0	0	1,4% (2)	0	0	
Terme à la mise en place de l'insuline (SA)	32 +/- 2,4	32,5 +/- 4,5	30,4 +/- 5,8	27,7 +/- 6,2	24,9 +/- 6,7	NS

Tableau 4 : Modalités thérapeutiques du diabète gestationnel

La proportion des patientes traitées par insulinothérapie augmentait de façon conjointe à l'IMC et inversement pour les patientes traitées par régime seul. Le terme à l'instauration de l'insulinothérapie était d'autant plus précoce que l'IMC était élevé même si la significativité statistique n'était pas atteinte.

Seules 2 patientes ont été traitées par Daonil® dans le groupe surpoids.



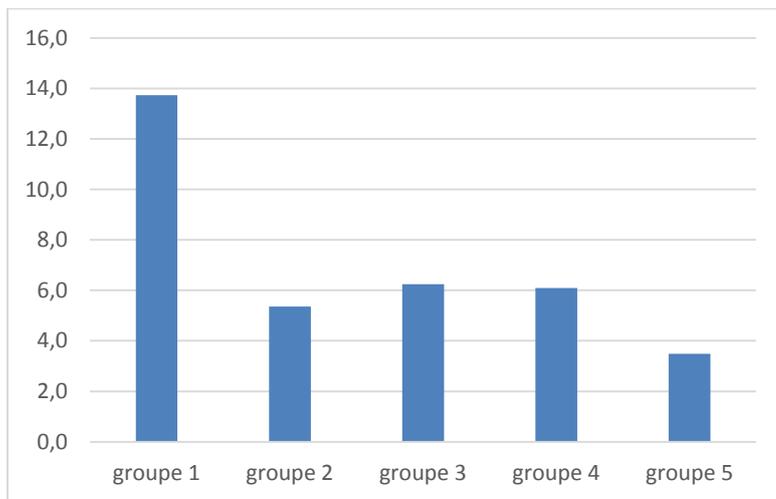
**Figure 10 :
Insulinothérapie**

3/Complications maternelles durant la grossesse

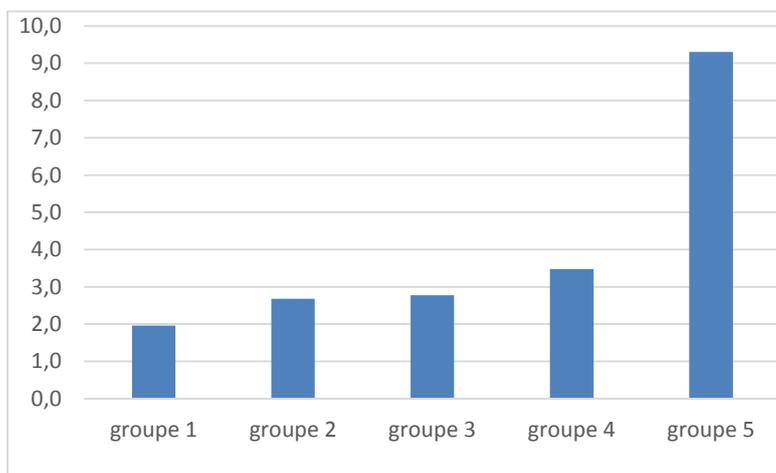
	Groupe 1 : n = 51	Groupe 2 : n = 112	Groupe 3 : n = 144	Groupe 4 : n = 115	Groupe 5 : n = 86	p value
HTA gravidique	0	0,9% (1)	0,7% (1)	0,8% (1)	0	-
Pré-éclampsie	2% (1)	2,7% (3)	2,7% (4)	3,3% (4)	9,3% (8)	-
Menace d'accouchement prématuré	2% (1)	3,6% (4)	2% (3)	1,7% (2)	1,2% (1)	-
Hydramnios	13,7% (7)	5,4% (6)	6,1% (9)	5,8% (7)	3,5% (3)	-
Oligo-anamnios	0	5,4% (6)	2,7% (4)	6,6% (8)	4,7% (4)	-

Tableau 5 : Complications maternelles au cours de la grossesse

La fréquence de la pré-éclampsie augmentait de façon conjointe à l'IMC et le taux d'hydramnios était plus élevé dans le groupe 1, même si la fréquence globale des complications au cours de la grossesse était faible dans tous les groupes.



**Figure 11 :
Taux d'hydramnios**



**Figure 12 :
Taux de pré-éclampsie**

La prise de poids maternelle diminuait significativement de façon conjointe à l'IMC ($p < 0.0001$).

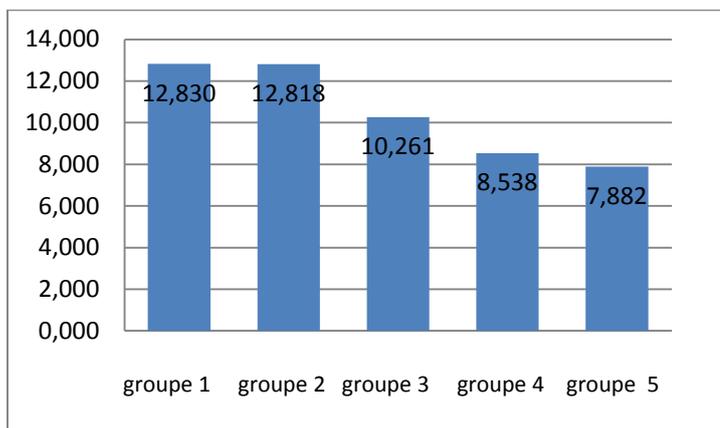


Figure 13 :
Prise de poids maternelle

4/Complications à l'accouchement

	Groupe 1 : n = 51	Groupe 2 : n = 112	Groupe 3 : n = 144	Groupe 4 : n = 115	Groupe 5 : n = 86	p value
Traumatisme périnéal	58,8% (30)	56,3% (63)	43,5% (64)	32,2% (39)	31,4% (27)	0,0002
Hémorragie de la délivrance	13,7% (7)	13,4% (15)	16,3% (24)	13,2% (16)	17,4% (15)	0,9
Extraction instrumentale	29,4% (15)	20,5% (23)	15% (22)	9,1% (11)	5,8% (5)	0,0007
Déclenchement	35,3% (18)	38,4% (43)	34% (50)	43,8% (53)	39,5% (34)	0,37
Césarienne	23,5% (12)	25% (28)	27,2% (40)	35,5% (43)	40,7% (35)	0,04

Tableau 6 : Complications maternelles à l'accouchement

La fréquence des extractions instrumentales et des traumatismes périnéaux variait de façon décroissante avec l'IMC, avec des taux plus élevés chez les femmes maigres ou de poids normal.

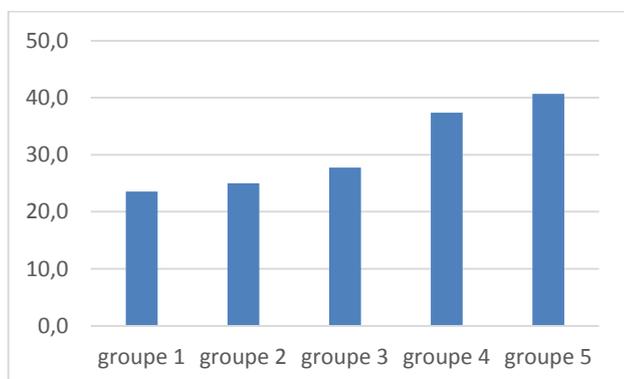


Figure 14 : césarienne

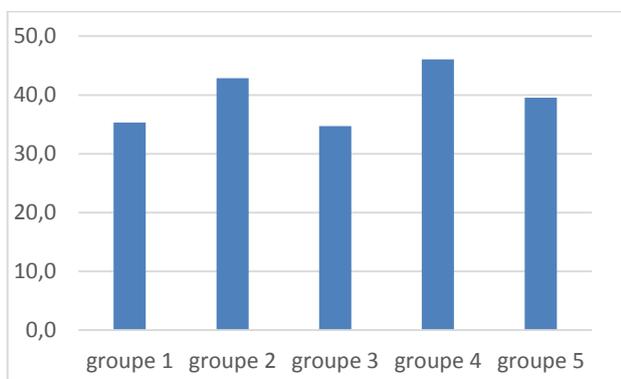


Figure 15 : déclenchement

Le taux de césariennes augmentait conjointement à l'IMC, et était significativement plus élevé chez les femmes obèses.

Aucune différence significative n'a été mise en évidence concernant le recours au déclenchement de l'accouchement qui variait peu entre les groupes, le taux le plus élevé concernant les patientes en obésité grade 1, mais restant proche du taux observé dans le groupe des patientes de poids normal.

5/Complications fœtales

	Groupe 1 : n = 54	Groupe 2 : n = 115	Groupe 3 : n = 147	Groupe 4 : n = 121	Groupe 5 : n = 92	p value
LGA	3,7% (2)	3,5% (4)	2% (3)	3,3% (4)	5,4% (5)	-
Macrosomie	7,4% (4)	7% (8)	7,5% (11)	10,7% (13)	4,3% (4)	-
SGA	5,6% (3)	4,4% (5)	4,8% (7)	2,5% (3)	4,3% (4)	-
Allongement du plexus brachial	0	0	0	0,8% (1)	0	-
Dystocie des épaules	3,7% (2)	0,9% (1)	0,7% (1)	0	0	-
Hypoglycémie néonatale	0	1,7% (2)	0	2,5% (3)	3,3% (3)	-
Ictère néonatal	0	1,7% (2)	2,7% (4)	0,8% (1)	2,2% (2)	-
ARCF	14,8% (8)	12,2% (14)	19,7% (29)	14% (17)	12% (11)	0,4
Détresse respiratoire	1,9% (1)	3,5% (4)	2% (3)	3,3% (4)	1,1% (1)	-
Hospitalisation en soins intensifs ou pédiatrie	13% (7)	8,7% (10)	6,8% (10)	12,4% (15)	14,1% (13)	0,32
Mort fœtale	0	0,9% (1)	0	0	0	-

Tableau 7 : Complications fœtales

La fréquence des complications fœtales était faible dans l'ensemble, ne permettant pas de comparer de façon fiable les groupes.

Celle des LGA était globalement similaire dans tous les groupes, de même pour le SGA et la macrosomie, même si celle-ci était plus fréquente chez les patientes en obésité grade 1.

Les complications mécaniques à type d’allongement du plexus brachial ou de dystocie des épaules étaient très peu fréquentes, de même que les complications métaboliques (hypoglycémie néonatale, ictère). La fréquence de survenue d’hypoglycémie néonatale semblait tout de même plus élevée chez les patientes obèses.

Caractéristiques du nouveau-né :

Aucune différence significative n’a été retrouvée entre les groupes concernant le poids de naissance, le terme à l’accouchement ou le taux d’accouchement prématuré.

Caractéristiques du nouveau-né	Groupe 1 : n = 54	Groupe 2 : n = 115	Groupe 3 : n = 147	Groupe 4 : n = 121	Groupe 5 : n = 92	p value
Poids de naissance moyen	3137,5 +/- 496	3204,5 +/- 332	3281,9 +/- 521	3296,5 +/- 551	3197 +/- 371	0,18
Terme moyen à l'accouchement	38,8 +/- 1,5	39,1 +/- 1,6	38,9 +/- 1,5	38,8 +/- 1,4	38,5 +/- 2,1	0,31
Terme < 37 SA	7,4% (4)	3,5% (4)	6,2% (9)	4,1% (5)	8,7% (8)	NS

Tableau 8 : caractéristiques du nouveau-né

Discussion

L’âge moyen des patientes de notre cohorte était plus élevé que dans la cohorte française de Cosson et al (25), respectivement à 32.4 vs 29.8 ans, mais plus proche de la cohorte de patiente de Black et al (4) (30.8 ans), et augmentait de façon croissante à l’IMC dans notre cohorte comme dans ces 2 études.

Dans notre cohorte, la fréquence de la multiparité augmentait avec l’IMC, ce qui a également été retrouvé par Cosson et al et Black et al.

L’ensemble de ces données suggère que l’IMC moyen des femmes présentant un diabète gestationnel augmenterait avec l’âge. Cette élévation progressive de l’IMC pourrait s’expliquer par des prises de poids gestationnelles, non reperdues entre les grossesses, d’autant plus que la proportion de patientes multipares augmentait avec l’IMC.

La fréquence du tabagisme actif était globalement plus élevée dans notre cohorte que dans celle de Scifres et al (14) par exemple, mais restait inférieure à celle des femmes du même âge en France estimée à 35% (27).

Le taux de patientes dépistées précocement sur une glycémie à jeun élevée, augmentait avec l'IMC dans notre cohorte. Nous n'avons pas retrouvé de données dans la littérature évaluant ce mode de dépistage en fonction de l'IMC maternel (la plupart des études utilisant l'HGPO au troisième trimestre comme mode de dépistage), toutefois la glycémie au temps zéro (soit à jeun) de l'HGPO dans la cohorte de Black et al augmentait également avec l'IMC.

De la même façon, plus l'IMC était élevé, plus le recours à l'insulinothérapie était important et précoce, ce qu'ont également retrouvé Scifres et al.

Ces résultats soulignent une probable insulinorésistance plus importante et plus précoce des patientes dépistées sur la glycémie à jeun dans notre cohorte avec un impact important supplémentaire de l'IMC, ce qui est en accord avec plusieurs études récentes (28) (29) qui retrouvaient une corrélation positive entre le taux de glycémie à jeun, le degré d'insulinorésistance et le recours à l'insulinothérapie, particulièrement chez les femmes en surpoids et surtout obèses.

Les complications maternelles étaient peu fréquentes dans notre cohorte ne permettant pas de comparaison fiable entre les groupes. Toutefois la fréquence de la pré-éclampsie était proche de celles de HAPO (17) avec une tendance à une augmentation croissante avec l'IMC ce que retrouvaient également Scifres et al et Wahabi et al (18). Globalement, environ 3% des patientes obèses avec diabète gestationnel ont présenté une HTA gravidique.

De façon attendue, la prise de poids maternelle diminuait avec l'IMC et restait en moyenne dans les taux recommandés par l'IOM (30). Ce bon contrôle de la prise de poids gestationnelle dans notre cohorte pourrait expliquer le faible taux de complications retrouvées, ce d'autant qu'une étude récente de Gante et al (21) a confirmé que chez les patientes obèses, une prise de poids gestationnelle conforme aux recommandations réduisait le risque de complications. Il est notable qu'au sein de notre cohorte le « coaching » diététique a été plus marqué pour les patientes en surpoids et obèses.

Si la fréquence des césariennes dans notre étude était globalement supérieure à celles des études anglo-saxonnes, elle augmentait de façon concomitante à l'IMC, ce que retrouvaient également Wahabi et al et Scifres et al. Les taux de déclenchement étaient également élevés dans notre cohorte, sans différence significative entre les groupes, suggérant peut être une prise en charge plus interventionniste des obstétriciens de notre CHU.

Le terme moyen à l'accouchement de nos patientes était à 38.8 SA, soit inférieur au terme théorique, ce qui est probablement le témoin de déclenchements précoces. En effet, cela semble être une politique de prise en charge de plus en plus fréquente par les services d'obstétrique (31), afin notamment de limiter le

risque de complications fœtales, même si cela ne limite pas pour autant le recours secondaire à la césarienne qui est également très fréquent.

Le poids de naissance moyen des nouveau-nés de notre CHU (3241.5 g) restait dans les normes, sans différence significative entre les groupes en fonction de l'IMC maternel.

La fréquence des complications fœtales était, tout comme celle des complications maternelles, faible dans notre cohorte. Les complications mécaniques étaient très peu fréquentes et sans liens avec l'IMC maternel, tout comme les complications métaboliques à type d'hypoglycémie néonatale et ictère. Ces résultats sont en désaccord avec l'étude de Garcia et al (24), qui retrouvait qu'un IMC > 25kg/m² était indépendamment associé à un risque plus élevé d'hypoglycémie néonatale. Cette différence entre nos résultats et ceux de Garcia et al peut s'expliquer par un manque de puissance de notre étude, la cohorte de Garcia et al étant nettement plus conséquente ou par un meilleur contrôle glycémique de nos patientes du fait de leur prise en charge, réduisant ainsi le risque d'hypoglycémie néonatale.

Peu de nouveau-nés ont présenté des complications respiratoires. Nous n'avons pas regardé si les mères des nouveau-nés ayant présenté une détresse respiratoire à la naissance étaient traitées par insuline. Cela aurait pu être intéressant car une étude française publiée par Becquet et al (32) alertait sur un sur-risque de détresse respiratoire des nouveau-nés dont les mères étaient traitées par insuline, indépendamment du terme à la naissance ou d'un accouchement par césarienne.

Une seule mort fœtale a été retrouvée dans notre cohorte, mais sans lien établi avec le diabète gestationnel.

La fréquence du LGA était inférieure dans notre cohorte (3.4%), par rapport à celle retrouvée par Cosson et al, Scifres et al ou encore Black et al (13.6 à 22.3%). On ne mettait pas en évidence de différence entre les groupes, hormis une fréquence discrètement plus élevée dans le groupe obésité sévère, ce qui est en contradiction avec les résultats d'autres grandes études, notamment Black et al qui retrouvait une augmentation croissante du taux de LGA en fonction de l'IMC.

Concernant la macrosomie fœtale, la fréquence dans notre étude (8.1%) était proche des résultats de Wahabi et al ou Scifres et al, qui retrouvaient également une augmentation du taux de macrosomie avec l'IMC maternel. Même si nous n'avons pas pu effectuer de tests statistiques compte tenu du faible taux d'événements dans les groupes, nous avons tout de même observé des résultats similaires.

Ces résultats sont cohérents avec les nombreuses données de la littérature ayant démontré que l'obésité et le surpoids étaient des facteurs de risques indépendants de complications de la grossesse, notamment concernant le LGA et la macrosomie fœtale (17) (33) (34).

Les nouveau-nés présentant un SGA étaient peu nombreux et pas plus fréquents chez les patientes obèses malgré une prise de poids inférieure et un terme à l'accouchement plus précoce, alors qu'ils étaient plus fréquents dans le groupe de patientes maigres.

Ces résultats peuvent s'expliquer en partie par les recommandations actuelles sur l'équilibre glycémique des femmes présentant un diabète gestationnel. En effet, celles-ci préconisent une glycémie avant les repas < 0.95g/L et 2h après les repas < 1.2g/L, indépendamment de l'IMC pré-conceptionnel des patientes.

Langer et al (35) en 1989, avaient déjà retrouvé une augmentation du risque de SGA en lien avec un contrôle glycémique strict indépendamment de l'IMC et plus récemment Scifres et al ont étudié l'impact du contrôle glycémique sur la survenue de complications en fonction de l'IMC. Ils retrouvaient comme Langer et al un taux de SGA plus élevé chez les patientes de poids normal bien contrôlées sur le plan glycémique, mais par contre les patientes obèses, moins bien contrôlées sur le plan glycémique, présentaient plus de LGA, macrosomie fœtale, accouchement prématuré et complications tensionnelles.

Ces résultats soulignent donc l'importance du contrôle glycémique, de l'IMC pré-conceptionnel et de la prise de poids gestationnelle afin de limiter le risque de complications. On pourrait donc supposer que compte tenu d'une prise en charge éducative intense (diététique et insulinique au besoin), la plupart des patientes prises en charge dans notre CHU présentaient une prise de poids maîtrisée et un contrôle glycémique adapté, expliquant probablement le faible taux de complications retrouvé.

D'autre part, ces résultats font également remettre en question les objectifs glycémiques à appliquer, ainsi que le mode de traitement du diabète gestationnel en fonction de l'IMC, les femmes de poids normal trop bien contrôlées présentant plus de SGA. Les patientes de la cohorte de Scifres et al étaient essentiellement traitées, quand le régime ne suffisait pas, par glyburide avec de bons résultats sur le contrôle glycémique, ce qui diffère de notre cohorte où les patientes étaient traitées par insuline. Peu d'études ont évalué l'intérêt du glyburide en alternative à l'insuline dans le traitement du diabète gestationnel, avec des résultats contradictoires. Si Langer et al (36) trouvait que le glyburide était une alternative intéressante à l'insulinothérapie, Casey et al (37), s'ils retrouvaient une efficacité en terme de contrôle glycémique du glyburide vs placebo, ne mettaient pas en évidence de diminution des complications du diabète gestationnel notamment concernant la macrosomie fœtale. Une récente méta-analyse de Monserrat Bell et al (38) n'était également pas en faveur du glyburide devant son échec à prouver son efficacité sur la

réduction des complications, mais soulignait l'intérêt du traitement par metformine en alternative ou en association à l'insulinothérapie. Récemment, Chiswik et al (39) retrouvaient des résultats similaires avec une diminution des complications fœtales notamment de la macrosomie chez les patientes obèses non diabétiques traitées par metformine. Si le régime et l'activité physique adaptée restent le traitement de première intention du diabète gestationnel et ont démontré leur efficacité sur la réduction du taux de LGA ou de macrosomie (40), ils ne sont pas toujours suffisants et la metformine pourrait, de par son action insulino-sensibilisatrice, constituer une alternative intéressante à l'insuline, notamment chez les patientes présentant essentiellement une dysrégulation de la glycémie à jeun, avec possiblement une meilleure observance thérapeutique. Il serait également important d'adapter les conseils diététiques donnés en fonction du profil glycémique des patientes (fractionnement en cas d'élévation de la glycémie post-prandiale) et de leurs habitudes alimentaires, notamment concernant les patientes de culture africaine ou maghrébine, particulièrement concernées par le diabète gestationnel. En effet, une revue récente de la littérature (41) soulignait l'importance d'adapter le traitement en fonction de l'origine ethnique des patientes, notamment les conseils diététiques, car en améliorant l'observance des règles hygiéno-diététiques, cela pourrait peut-être permettre de diminuer le recours à l'insulinothérapie.

Conclusion

Notre étude sur une cohorte de 510 patientes prises en charge au CHU de TOURS depuis la mise en place des nouvelles recommandations n'a pas retrouvé de différence significative en terme de complications materno-fœtales en fonction de l'IMC maternel pré-conceptionnel. Ces résultats, en désaccord avec plusieurs études récentes retrouvant un sur-risque de complications telles que le LGA ou la macrosomie en fonction de l'IMC, peuvent s'expliquer par un manque de puissance de notre étude par rapport aux grandes cohortes anglo-saxonnes, mais pourraient également être le reflet d'une prise en charge adaptée avec atteinte des objectifs glycémiques et de prise de poids gestationnelle de nos patientes. Il semble donc important et nécessaire de sensibiliser les patientes sur l'importance d'une alimentation raisonnée au cours de la grossesse qui, tant par ses effets sur la prise de poids gestationnelle que sur la glycémie maternelle, permettrait de limiter le risque de complications materno-fœtales. D'autres grandes études sont nécessaires, notamment en France, afin d'évaluer plus précisément la fréquence des complications en fonction de l'IMC et notamment l'impact de l'équilibre glycémique sur la survenue de complications.

Bibliographie

1. OMS : Obésité et surpoids. Aide mémoire N°311. Juin 2016.
2. Eschwege, Charles, Basdevant et al. Enquête épidémiologique Obépi Roche 2012.
3. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, et al. Hyperglycemia and pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008; 358:1991–2002.
4. Black MH, Sacks DA, Xiang AH, Lawrence JM. The Relative Contribution of Prepregnancy Overweight and Obesity, Gestational Weight Gain, and IADPSG-Defined Gestational Diabetes Mellitus to Fetal Overgrowth. *Diabetes Care*. 2013 Jan 1;36(1):56–62.
5. Owens LA, O’Sullivan EP, Kirwan B, Avalos G, Gaffney G, Dunne F, et al. ATLANTIC DIP: The Impact of Obesity on Pregnancy Outcome in Glucose-Tolerant Women. *Diabetes Care*. 2010 Mar 1;33(3):577–9.
6. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2010 Jan 1;33(Supplement_1):S62–9.
7. Diabète gestationnel. Texte des recommandations. *Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction* 2010 ; 39, S338-S342
8. Wery E, Vambergue A, Le Goueff F, et al. Impact of the new screening criteria on the gestational diabetes prevalence. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2014; 43(4):307–13.
9. Landon MB, Spong CY, Thom E, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med*. 2009;361(14):1339–1348.
10. Metzger BE. Long-term outcomes in mothers diagnosed with gestational diabetes mellitus and their offspring. *Clin Obstet Gynecol*. 2007;50(4):972–979.
11. Malcolm J. Through the looking glass: gestational diabetes as a predictor of maternal and offspring long-term health: GDM as a Predictor of Health. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012 May;28(4):307–11.
12. Athukorala C, Rumbold AR, Willson KJ, Crowther CA. The risk of adverse pregnancy outcomes in women who are overweight or obese. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2010;10(1):1.
13. Langer O, Yogev Y, Xenakis EMJ, Brustman L. Overweight and obese in gestational diabetes: The impact on pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 2005 Jun;192(6):1768–76.
14. Scifres C, Feghali M, Althouse AD, Caritis S, Catov J. Adverse Outcomes and Potential Targets for Intervention in Gestational Diabetes and Obesity: *Obstet Gynecol*. 2015 Aug;126(2):316–25.
15. Bozkurt L, Göbl CS, Pfligl L, Leitner K, Bancher-Todesca D, Luger A, et al. Pathophysiological Characteristics and Effects of Obesity in Women With Early and Late Manifestation of Gestational

Diabetes Diagnosed by the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Criteria. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Mar;100(3):1113–20.

16. Ricart W, López J, Mozas J, Pericot A, Sancho MA, González N, et al. Body mass index has a greater impact on pregnancy outcomes than gestational hyperglycaemia. *Diabetologia.* 2005 Sep;48(9):1736–42.
17. Catalano PM, McIntyre HD, Cruickshank JK, McCance DR, Dyer AR, Metzger BE, et al. The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Study: Associations of GDM and obesity with pregnancy outcomes. *Diabetes Care.* 2012 Apr 1;35(4):780–6.
18. Wahabi HA, Fayed AA, Alzeidan RA, Mandil AA. The independent effects of maternal obesity and gestational diabetes on the pregnancy outcomes. *BMC Endocr Disord.* 2014;14(1):1.
19. Barquiel B, Herranz L, Hillman N, Burgos MÁ, Grande C, Tukia KM, et al. HbA1c and Gestational Weight Gain Are Factors that Influence Neonatal Outcome in Mothers with Gestational Diabetes. *J Womens Health.* 2016 Jun;25(6):579–85.
20. Cheng YW, Chung JH, Kurbisch-Block I, Inturrisi M, Shafer S, Caughey AB. Gestational weight gain and gestational diabetes mellitus: perinatal outcomes. *Obstet Gynecol.* 2008;112(5):1015–1022.
21. Gante I, Amaral N, Dores J, Almeida MC. Impact of gestational weight gain on obstetric and neonatal outcomes in obese diabetic women. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015
22. Rasmussen KM, Catalano PM, Yaktine AL. New guidelines for weight gain during pregnancy: what obstetrician/gynecologists should know: Curr Opin. *Obstet Gynecol.* 2009 Dec;21(6):521–6.
23. Martino J, Sebert S, Segura MT, García-Valdés L, Florido J, Padilla MC, et al. Maternal Body Weight and Gestational Diabetes Differentially Influence Placental and Pregnancy Outcomes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Jan;101(1):59–68.
24. García-Patterson A, Aulinas A, María MÁ, Úbeda J, Orellana I, Ginovart G, et al. Maternal Body Mass Index Is a Predictor of Neonatal Hypoglycemia in Gestational Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 May;97(5):1623–8.
25. Cosson E, Cussac-Pillegand C, Benbara A, Pharisien I, Nguyen MT, Chiheb S, et al. Pregnancy adverse outcomes related to pregravid body mass index and gestational weight gain, according to the presence or not of gestational diabetes mellitus: A retrospective observational study. *Diabetes Metab.* 2016 Feb;42(1):38–46.
26. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. *Diabetes Care.* 2010 Mar 1;33(3):676–82.
27. Baromètre santé INPES 2010

28. E. Disse, J. Graepi-Dulac, G. Joncour-Mills et al. Heterogeneity of pregnancy outcomes and risk of LGA neonates in Caucasian females according to IADPASG criteria for gestational diabetes mellitus. *Diabetes & metabolism* 39 (2013) 132-138
29. Benhalima K, Robyns K, Van Crombrugge P, Deprez N, Seynhave B, Devlieger R, et al. Differences in pregnancy outcomes and characteristics between insulin- and diet-treated women with gestational diabetes. *BMC Pregnancy Childbirth* 2015
30. Weight gain during pregnancy. Committee opinion No. 548. American College of Obstetricians and gynecologists. *Obstet Gynecol* 2013;121:210-2
31. Feghali MN, Caritis SN, Catov JM, Scifres CM. Timing of delivery and pregnancy outcomes in women with gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Aug;215(2):243.e1-243.e7.
32. Becquet O, El Khabbaz F, Alberti C, Mohamed D, Blachier A, Biran V, et al. Diabète gestationnel traité par insuline et risque de détresse respiratoire sévère chez le nouveau-né de plus de 34 semaines d'aménorrhée. *Arch Pédiatrie*. 2016;23(3):261–267.
33. Schummers L, Hutcheon JA, Bodnar LM, Lieberman E, Himes KP. Risk of Adverse Pregnancy Outcomes by Prepregnancy Body Mass Index: A Population-Based Study to Inform Prepregnancy Weight Loss Counseling. *Obstet Gynecol*. 2015 Jan;125(1):133–43.
34. Ben-Haroush A, Hadar E, Chen R, Hod M, Yogev Y. Maternal obesity is a major risk factor for large-for-gestational-infants in pregnancies complicated by gestational diabetes. *Arch Gynecol Obstet*. 2009 Apr;279(4):539–43.
35. Langer O, Levy J, Brustman L, Anyaegbunam A, Merkatz R, Divon M. Glycemic control in gestational diabetes mellitus—how tight is tight enough: small for gestational age versus large for gestational age? *Am J Obstet Gynecol*. 1989 Sep;161(3):646-53.
36. Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EM-J, Gonzales O. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2000;343(16):1134–1138.
37. Casey BM, Duryea EL, Abbassi-Ghanavati M, Tudela CM, Shivvers SA, McIntire DD, et al. Glyburide in Women With Mild Gestational Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol*. 2015 Aug;126(2):303–9.
38. Balsells M, Garcia-Patterson A, Sola I, Roque M, Gich I, Corcoy R. Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2015 Jan 21;350(jan21 14):h102–h102.
39. Chiswick CA, Reynolds RM, Denison FC, Whyte SA, Drake AJ, Newby DE, et al. Efficacy of metformin in pregnant obese women: a randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2015;5(1):e006854.

40. Kgosialwa O, Egan AM, Carmody L, Kirwan B, Gunning P, Dunne FP. Treatment With Diet and Exercise for Women With Gestational Diabetes Mellitus Diagnosed Using IADPSG Criteria. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Dec;100(12):4629–36.
41. Yuen L. Gestational diabetes mellitus: Challenges for different ethnic groups. *World J Diabetes.* 2015;6(8):1024.

Signatures :

Vu, le Directeur de Thèse

A handwritten signature in black ink, consisting of several fluid, overlapping strokes that are difficult to decipher as specific letters.

Vu, le Doyen de la Faculté de médecine de TOURS

Tours, le

Faculté de Médecine de TOURS

PINTO DA ROCHA Elise

Nombre de pages : 39

Nombres de tableaux : 8

Nombres de figures : 15

Résumé :

Contexte de l'étude : nous avons réalisé une étude rétrospective afin d'évaluer la fréquence des complications materno-fœtales des femmes suivi pour diabète gestationnel au CHU de TOURS, en fonction de leur IMC pré-conceptionnel.

Matériels et méthodes : Un total de 510 patientes, ne présentant pas de diabète antérieur à la grossesse a été inclus dans l'étude et a été réparti en 5 groupes en fonction de l'IMC pré-conceptionnel (< 21 kg/m²: maigre, 21-24.9 kg/m²: normal, 25-29.9 kg/m²: surpoids, 30-34.9 kg/m²: obésité grade 1, > 35 kg/m²: obésité grade 2 et plus). Les principaux paramètres évalués concernaient la survenue de Large/small for gestational age (LGA/SGA), macrosomie fœtale, pré-éclampsie et recours à la césarienne.

Résultats : Plus l'IMC augmentait, plus les patientes étaient âgées, multipares et avaient déjà présenté un diabète gestationnel lors d'une grossesse antérieure. La fréquence de la pré-éclampsie augmentait avec l'IMC mais de façon non significative. Les taux de LGA et de macrosomie étaient similaires dans tous les groupes. La fréquence du recours à la césarienne augmentait significativement avec l'IMC ($p = 0.04$) en particulier chez les femmes obèses. Aucune différence significative n'a été retrouvée concernant le terme à l'accouchement ou le poids de naissance des nouveau-nés.

Conclusion : l'IMC pré-conceptionnel est un facteur risque supplémentaire de complications materno-fœtales et en particulier de recours à la césarienne. Il devrait donc être conseillé aux femmes obèses ou en surpoids de perdre le maximum de poids avant de débiter une grossesse.

Mots clés : diabète gestationnel, IMC, complications materno-fœtales

Jury :

Président du jury: Monsieur le Professeur Pierre-Henri DUCLUZEAU

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Pierre-Henri DUCLUZEAU

Membres du jury : Monsieur le Professeur Pierre-Henri DUCLUZEAU

Monsieur le Professeur Régis HANKARD

Monsieur le Professeur Franck PERROTIN

Madame le Docteur Lise CRINIÈRE

Date de la soutenance : 25/10/2016