



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Rapport de synthèse sur le dépistage et le diagnostic du diabète gestationnel

Juillet 2005

Service des recommandations professionnelles

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays.

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit du présent ouvrage, faite sans l'autorisation de la HAS est illicite et constitue une contrefaçon. Conformément aux dispositions du Code de la propriété intellectuelle, seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées.

Ce document a été finalisé en juillet 2005

HAS (Haute Autorité de santé)

Service communication

2, avenue du Stade de France 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX

Tél. : 01 55 93 70 00 – Fax : 01 55 93 74 00

© 2005. Haute Autorité de santé (HAS)

Ce document a été réalisé à la demande de la Société de nutrition et diététique de langue française (SNDLF). Les sociétés savantes dont les noms suivent ont été associées à ce travail :

- Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
- Association d'information continue des praticiennes de l'obstétrique
- Association de langue française pour l'étude du diabète et des maladies métaboliques (Alfediam)
- Association des diététiciens de langue française
- Association pédagogique nationale pour l'enseignement de la thérapeutique
- Association des sages-femmes enseignantes françaises
- Centre de documentation et de recherche en médecine générale
- Collège national des sages-femmes
- Fédération nationale des associations de sages-femmes
- Fédération nationale des collèges de gynécologie médicale
- Société française d'endocrinologie
- Société de nutrition et diététique de langue française

L'ensemble du travail a été coordonné par le D^r Sandrine DANET, chef de projet, sous la direction du D^r Patrice DOSQUET, responsable du service des recommandations professionnelles.

La recherche documentaire a été effectuée par M^{me} Emmanuelle BLONDET, documentaliste, sous la direction de M^{me} Rabia BAZI et M^{me} Frédérique Pagès, responsables du service de documentation.

Le secrétariat a été réalisé par M^{lle} Elodie SALLEZ et M^{lle} Jessica LAYOUNI.

La HAS tient à remercier les membres du comité d'organisation, du groupe de travail et du groupe de lecture qui ont participé à ce travail.

COMITÉ D'ORGANISATION

M^{me} Nicole BERLO-DUPONT, sage-femme, Paris
M. Emmanuel CORSET, diététicien, Paris
D^r Catherine DENIS, HAS, Saint-Denis
D^r Brigitte DOAT, gynécologue, Garches
D^r Eric DRAHL, médecin généraliste, Saint-Jean-de-Braye
D^r Béatrice DULY-BOUHANICK, médecin endocrinologue, diabétologue, Angers
P^r Alain FOURNIÉ, gynécologue-obstétricien, Angers

M^{me} Catherine FOULHY, sage-femme, Clermont-Ferrand
P^r Hélène HANAIRE-BROUTIN, endocrinologue, Toulouse
M^{me} Sylvie LABERIBE, sage-femme, Colombes
P^r Monique ROMON, médecin nutritionniste, Lille
M^{me} Frédérique TEURNIER, sage-femme, Fontenay-sous-Bois
D^r Anne VAMBERGUE, endocrinologue, diabétologue, Lille

GROUPE DE TRAVAIL

P^r Alain FOURNIÉ, gynécologue-obstétricien, Angers – Président du groupe de travail
D^r Nathalie ROUDAUT, médecin endocrinologue, Brest – Chargée de projet
D^r Sandrine DANET, chef de projet HAS

D^r Viviane BAUER, gynécologue-obstétricienne, La Rochelle
D^r Francine CHICHE, gynécologue-obstétricienne, Paris
M^{me} Aline CLIN-DAMOUR, sage-femme, Paris
D^r Philippe CORNET, médecin nutritionniste, Paris
D^r Annick FONTBONNE, épidémiologiste, diabétologue, Montpellier

P^r Philippe GILLERY, biochimiste, Reims
M^{me} Sylvie LE ROUX, sage-femme, Annecy
D^r Brigitte PFISTER, endocrinologue, Aix-en-Provence
P^r Monique ROMON, médecin nutritionniste, Lille
D^r Anne VAMBERGUE, endocrinologue, diabétologue, Lille

GROUPE DE LECTURE

P^r Jacques BRINGER, endocrinologue, Montpellier
P^r Bruno CARBONNE, gynécologue-obstétricien, Paris
P^r Henri COHEN, gynécologue-obstétricien, Paris
P^r Françoise DURON, endocrinologue-diabétologue, Paris

P^r Fabrice PIERRE, gynécologue-obstétricien, Poitiers
P^r Francis PUECH, gynécologue-obstétricien, Lille
P^r Jean-Christophe ROZE, pédiatre, Nantes

SOMMAIRE

SYNTHÈSE	7
MÉTHODE GÉNÉRALE	16
I. MÉTHODE DE TRAVAIL	16
II. RECHERCHE DOCUMENTAIRE	17
II.1. SOURCES D'INFORMATIONS	17
II.2. STRATÉGIE DE RECHERCHE	17
ARGUMENTAIRE	19
I. POSITION DU PROBLÈME	19
I.1. RAPPEL PHYSIOPATHOLOGIQUE	19
I.2. DÉFINITION DU DIABÈTE GESTATIONNEL	19
I.3. OBJECTIFS DU DIAGNOSTIC	20
I.4. HISTORIQUE DU DIAGNOSTIC	20
I.4.1. Détermination des seuils diagnostiques	20
I.4.2. Évolution des techniques	21
I.5. DÉPISTAGE ET DIAGNOSTIC DU DIABÈTE GESTATIONNEL : LES RECOMMANDATIONS EXISTANTES	22
I.6. DISCUSSION	22
II. DIABÈTE GESTATIONNEL ET MACROSOMIE FŒTALE	23
II.1. LES ÉTUDES D'ASSOCIATION ENTRE GLYCÉMIE MATERNELLE ET MACROSOMIE : UNE ASSOCIATION LINÉAIRE ?	23
II.1.1. Études chez les femmes indemnes de diabète gestationnel	23
II.1.2. Études chez les femmes ayant un diabète gestationnel	25
II.2. LA MACROSOMIE : UN ÉVÉNEMENT PLURIFACTORIEL	27
II.2.1. Facteurs de risque de macrosomie	27
II.2.2. Fraction de risque de macrosomie attribuable au diabète gestationnel	27
II.3. DISCUSSION	28
III. DIABÈTE GESTATIONNEL ET HYPERTENSION GRAVIDIQUE OU PRÉ- ÉCLAMPSIE	29
III.1. ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE	29
III.2. CONCLUSION	30
IV. ÉVALUATION DES STRATÉGIES DE DÉPISTAGE	36
IV.1. LES RECOMMANDATIONS INTERNATIONALES	36
IV.1.1. Les recommandations pour un dépistage systématique	36
IV.1.2. Les recommandations pour un dépistage ciblé	37
IV.1.3. Absence de recommandations concernant le dépistage	37
IV.2. LES POPULATIONS À RISQUE DE DIABÈTE GESTATIONNEL : ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE	37
IV.2.1. Études ciblées sur un facteur de risque	38
IV.2.2. Études ciblées sur plusieurs facteurs de risque	42

IV.3.	DISCUSSION	42
IV.3.1.	<i>Bénéfices et risques du dépistage</i>	43
IV.3.2.	<i>Dépistage systématique versus dépistage ciblé</i>	44
IV.3.3.	<i>Conclusions des travaux internationaux sur le dépistage</i>	46
V.	MÉTHODES DIAGNOSTIQUES	47
V.1.	LES CHARGES ORALES EN GLUCOSE : STRATÉGIE EN 1 TEMPS (HGPO 75 G)	47
V.1.1.	<i>Recommandations</i>	47
V.1.2.	<i>HGPO 75 g : méthodologie</i>	47
V.1.3.	<i>HGPO 75 g : quelles valeurs seuils ?</i>	48
V.1.4.	<i>HGPO 75 g : reproductibilité</i>	50
V.2.	LES CHARGES ORALES EN GLUCOSE : STRATÉGIE EN 2 TEMPS (O'SULLIVAN PUIS HGPO 100 G)	50
V.2.1.	<i>Test de O'Sullivan</i>	51
V.2.2.	<i>HGPO 100 g</i>	55
V.3.	LES MÉTHODES ALTERNATIVES	57
V.3.1.	<i>La glycémie à jeun</i>	57
V.3.2.	<i>La glycémie au hasard dans la journée</i>	59
V.3.3.	<i>Les protéines glyquées</i>	59
V.3.4.	<i>Le petit déjeuner test</i>	60
V.3.5.	<i>La glycémie capillaire</i>	60
V.3.6.	<i>La glycosurie</i>	61
V.4.	CONCLUSION	62
	ANNEXE 1. LES RECOMMANDATIONS INTERNATIONALES SUR LE DÉPISTAGE ET LE DIAGNOSTIC DU DIABÈTE GESTATIONNEL	64
	ANNEXE 2. RÉSULTATS ET ANALYSE CRITIQUE DE L'ÉTUDE AUSTRALIENNE ACHOIS	66
	RÉFÉRENCES	69

SYNTHÈSE

L'évaluation des méthodes de dépistage et de diagnostic du diabète gestationnel a été élaborée à la demande de la **Société de nutrition et de diététique de langue française** pour les professionnels de santé.

1. Définition

Le diabète gestationnel est un trouble de la tolérance glucidique conduisant à une hyperglycémie de sévérité variable, débutant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse, quels que soient le traitement nécessaire et l'évolution dans le post-partum (OMS).

Cette définition est retenue par l'ensemble des sociétés savantes à l'origine de recommandations sur le dépistage et le diagnostic du diabète gestationnel.

Elle pose 2 problèmes :

- il s'agit d'une définition qualitative non opérationnelle ;
- elle regroupe deux populations de femmes dont le pronostic materno-fœtal n'est probablement pas le même : des femmes qui ont un trouble de la tolérance glucidique antérieur à la grossesse (mais méconnu) et des femmes qui développent un trouble de la tolérance glucidique au cours de la grossesse. La part de chaque groupe dans la prévalence globale de la maladie n'est pas connue, mais la prévalence du diabète gestationnel (de 1 à 14 % selon les populations) est d'autant plus élevée que la prévalence du diabète de type 2 en population est élevée.

2. Dépistage et diagnostic du diabète gestationnel Les recommandations existantes

► Les stratégies diagnostiques

Selon la plupart des recommandations existantes, le diagnostic du diabète gestationnel repose sur des **tests de charge orale en glucose (HGPO)**. Les **méthodes dites alternatives** (dosages de la glycémie à jeun ou non, de la glycosurie, de l'hémoglobine glyquée) ne sont pas recommandées.

Les stratégies en 1 temps sont basées sur la réalisation, dans la population cible, d'une HGPO après charge en glucose de 75 g.

Les stratégies en 2 temps sont basées sur la réalisation d'un test de dépistage (HGPO 50 g, dit « test de O'Sullivan ») sur la population cible, puis d'un test diagnostique (HGPO 100 g ou HGPO 75 g) qui confirme ou non le diagnostic de diabète gestationnel chez les femmes dépistées positives.

Une stratégie diagnostique en 1 temps pourrait réduire les désagréments liés à l'HGPO 100 g (nausées, vomissements, sensations de malaise) et/ou limiter le nombre de femmes qui dépistées positives ne réaliseraient pas le second test diagnostique.

► À qui s'adresse le dépistage ?

La population cible correspond à l'ensemble des femmes enceintes entre la 24^e et la 28^e semaine d'aménorrhée, à l'exception des femmes ayant des facteurs de risque de diabète gestationnel qui doivent bénéficier d'un dépistage dès le début de la grossesse.

Les **facteurs de risque** de diabète gestationnel sont :

- l'âge : seuil entre 25 et 40 ans selon les études et/ou les recommandations internationales ;
- l'indice de masse corporelle (IMC) maternel avant la grossesse (surpoids ou obésité) : seuil entre 25 et 30 kg/m² selon les études et/ou les recommandations internationales ;
- l'origine ethnique (les femmes d'origine caucasienne sont à plus faible risque) ;
- les antécédents familiaux de diabète ;
- les antécédents personnels de diabète gestationnel, de mort fœtale *in utero* ou de macrosomie.

La prévalence des facteurs de risque de diabète gestationnel en population est très élevée : dans certaines populations en fonction des facteurs et des seuils retenus, seulement 10 % des femmes n'auraient aucun facteur de risque. Inversement, la proportion de femmes ayant un diabète gestationnel, qui ne seraient pas identifiées par un dépistage ciblé sur les facteurs de risque, pourrait atteindre 50 %.

Avec un dépistage systématique par rapport à un dépistage ciblé, le nombre de faux négatifs diminue, mais inversement le nombre de faux positifs s'accroît. La valeur prédictive positive du test de dépistage (O'Sullivan) est faible : moins de 20 % des femmes dépistées positives sont des vrais positifs en retenant un seuil de dépistage (test de O'Sullivan) à 1,40 g/l (7,8 mmol/l). La diminution de la valeur seuil de la glycémie permet d'augmenter la sensibilité du test, mais en diminue la spécificité et augmente le taux de faux positifs.

► Les seuils diagnostiques

Sur les 11 recommandations internationales identifiées, 7 seuils différents sont proposés pour l'HGPO 75 g et 2 pour l'HGPO 100 g. Deux valeurs seuils respectivement à 1,30 g/l (7,2 mmol/l) et 1,40 g/l (7,8 mmol/l) sont retenues pour le test de dépistage, avec pour certaines recommandations un diagnostic d'emblée lorsque la glycémie à 1 heure est ≥ 2 g/l (11,1 mmol/l) (cf. *annexe 1*).

L'OMS préconise l'utilisation des seuils qui définissent une intolérance au glucose ou un diabète en dehors de la grossesse. Ces seuils définis en population générale sont basés sur le risque de complications micro- et macrovasculaires.

Les seuils retenus par l'ensemble des autres recommandations internationales varient, mais ils sont tous dérivés de l'étude initiale de O'Sullivan et Mahan (1964). Cette étude est très critiquable sur le plan méthodologique. En particulier, les seuils ont été définis :

- en fonction du risque de diabète à distance de la grossesse et non sur le risque de complications périnatales ;
- sur des populations de femmes sélectionnées.

Seule l'US preventive Task Force ne fait pas de recommandations en l'absence de données publiées, suffisantes et pertinentes.

Il n'existe pas de consensus international sur les stratégies de dépistage, les outils diagnostiques à mettre en œuvre et les seuils à utiliser (cf. *annexe 1*).

Ces seuils devraient idéalement correspondre aux seuils pour lesquels la prise en charge permet une réduction significative des complications périnatales.

3. Évaluation des méthodes de dépistage et de diagnostic

Les bénéfices du dépistage et du diagnostic du diabète gestationnel doivent s'évaluer sur la **réduction des risques materno-fœtaux (en particulier la mortalité périnatale et les risques liés à la macrosomie et à l'hypertension gravidique)** au cours de la grossesse et au moment de l'accouchement, et sur la **réduction des risques à long terme pour la mère et l'enfant**.

La réduction du risque materno-fœtal à court terme est le principal critère de jugement.

► La mortalité périnatale

L'histoire naturelle du diabète gestationnel est mal connue. Les données de la littérature ne permettent pas d'estimer, dans les conditions actuelles de prise en charge obstétricale des femmes enceintes, le risque de décès périnatal associé au diabète gestationnel non traité.

► La macrosomie et ses complications

a. Association entre macrosomie et diabète gestationnel

Selon les études, la macrosomie (15 à 30 % des grossesses avec diabète gestationnel) est définie par un poids de naissance > 4 000 g ou 4 500 g ou > 90^e percentile pour l'âge gestationnel. Entre 4 et 11 % des macrosomies sont compliquées : césariennes, dystocies de l'épaule et lésions du plexus brachial. Le risque de complication croît avec le poids de naissance.

La plupart des macrosomies surviennent chez des femmes indemnes de diabète gestationnel : moins de 10 % des macrosomies seraient attribuables à un diabète gestationnel.

Parmi les facteurs de risque de macrosomie, l'obésité ou la surcharge pondérale maternelle ainsi que la prise de poids pendant la grossesse seraient des facteurs de risque majeurs (avec l'origine ethnique de la mère), plus importants que le niveau de la glycémie elle-même. Ces facteurs de risque de macrosomie sont également des facteurs de risque de diabète gestationnel, mais leur intrication est mal connue.

Il existe un continuum entre la glycémie maternelle (glycémie à jeun et/ou glycémie après charge orale en glucose) et la survenue d'une macrosomie, ce qui rend difficile le choix d'un seuil de risque, si le critère de jugement retenu est la macrosomie.

Cependant la macrosomie est un critère intermédiaire pour l'évaluation de la morbidité liée au diabète gestationnel : les complications de la macrosomie seraient des critères de jugement plus pertinents.

b. Les traitements du diabète gestationnel sont-ils efficaces pour réduire les taux de macrosomie et ses complications ?

L'efficacité du traitement par insuline sur la réduction des taux de macrosomie et de ses complications n'est pas clairement démontrée et dépendrait de la sévérité de l'hyperglycémie maternelle. Ce type de traitement ne serait efficace que chez les femmes ayant une hyperglycémie « sévère », mais pas chez les femmes présentant des « degrés moindres » d'hyperglycémie. Aucun seuil précis ne peut être proposé actuellement.

La prise en charge diététique n'a pas fait individuellement la preuve de son efficacité.

Un essai récent, bien que présentant des biais, pourrait conduire à tempérer ces conclusions si les résultats sont confirmés : la prise en charge associant diététique, contrôle glycémique ± insuline serait efficace pour réduire la morbi-mortalité périnatale chez les femmes ayant un diabète gestationnel « modéré ».

► **Hypertension gravidique et pré-éclampsie**

HTA gravidique et pré-éclampsie sont plus fréquentes chez les femmes ayant un diabète gestationnel. Les données de la littérature ne permettent pas de conclure définitivement sur l'existence d'un lien de causalité. En revanche, l'analyse des études contrôlées suggère la prépondérance d'un terrain commun qui pourrait expliquer cette association statistique. La prise en compte des facteurs de risque communs à l'HTA gravidique (ou à la pré-éclampsie) et au diabète gestationnel, en particulier l'âge et l'IMC :

- diminue la force de l'association entre HTA gravidique et diabète gestationnel ;
- montre que les effets de l'âge et de l'IMC sont probablement plus importants que le niveau de la glycémie maternelle sur le niveau de la pression artérielle au cours de la grossesse.

Aucune étude n'a permis d'évaluer l'efficacité de la prise en charge du diabète gestationnel pour réduire l'hypertension gravidique et ses complications, et inversement.

Il n'existe aucune preuve directe de l'efficacité d'un dépistage systématique ou ciblé du diabète gestationnel à partir de la 24^e semaine de grossesse pour réduire la mortalité et la morbidité périnatales.

En revanche, le taux de macrosomie et de ses complications croît avec le niveau de la glycémie maternelle, mais les seuils diagnostiques et les seuils d'intervention ainsi que l'efficacité de la prise en charge restent discutés, notamment pour les « hyperglycémies modérées ».

Par ailleurs, le diagnostic et la prise en charge du diabète gestationnel ne seraient pas dénués d'effets indésirables : anxiété, accroissement du nombre de consultations et d'examen complémentaires, accroissement des taux de césariennes même en l'absence de macrosomie fœtale, accroissement du taux de déclenchement et du passage en réanimation néonatale des nouveau-nés.

► **Diabète à distance de la grossesse chez la femme**

Chez des femmes ayant un diabète gestationnel, le risque de diabète à distance de la grossesse varie entre 2 % et 70 % selon les populations d'étude et leur durée de suivi, mais l'incidence réelle du diabète post-gestationnel est inconnue. **Le principal facteur prédictif serait l'accroissement de la glycémie à jeun au cours de la grossesse, mais la place de l'IMC maternel reste à définir dans cet excès de risque.** L'intérêt du dépistage et du diagnostic du diabète gestationnel par des tests de charge en glucose pour la prévention du diabète de type 2 à distance de la grossesse n'est pas démontré. Il nécessiterait également la réalisation d'études d'évaluation économique.

► **Obésité chez l'enfant**

Le risque d'obésité et de surcharge pondérale chez l'enfant n'est pas prouvé. Aucune étude correctement menée ne permet d'étayer cette hypothèse.

Conclusion

Le dépistage systématique ou ciblé du diabète gestationnel est controversé et se traduit par une grande hétérogénéité des recommandations internationales et des pratiques professionnelles.

L'objectif de ce travail était de faire l'état et la synthèse de la littérature sur les méthodes de dépistage et de diagnostic du diabète gestationnel et d'apporter les éléments de réflexion clinique utiles dès lors qu'on s'intéresse à l'évaluation des méthodes de dépistage.

Les données de la littérature scientifique ne permettent pas de conclure sur les meilleures stratégies de dépistage et de diagnostic du diabète gestationnel, ni sur leurs modalités de réalisation. L'ampleur des controverses et des incertitudes conduit à ne pas faire de recommandations dans l'attente d'études complémentaires.

Des données supplémentaires sur les populations à risque, la date de dépistage, les seuils diagnostiques et les seuils d'intervention efficaces sont nécessaires. Deux études en cours, l'une sur les seuils diagnostiques pertinents en fonction du risque materno-fœtal à court terme et l'autre sur l'efficacité de la prise en charge dans les formes « modérées » de diabète gestationnel, devraient permettre d'apporter des éléments indispensables pour éclairer la conduite à tenir.

ANNEXE 1. LES RECOMMANDATIONS INTERNATIONALES SUR LE DÉPISTAGE ET LE DIAGNOSTIC DU DIABÈTE GESTATIONNEL

Recommandations (année, pays)	Dépistage			Diagnostic	
	Recommandé Systématique ou ciblé	Méthode (date)	Valeur seuil (glycémie mesurée sur plasma veineux)	Méthode	Critères recommandés
ADA, 2004 (États-Unis)	Oui Ciblé	O'Sullivan 50 g (24-28 ^e semaine) OU HGPO 75 g (24-28 ^e semaine)	≥ 1,30 g/l (7,2 mmol/l) OU ≥ 1,40 g/l (7,8 mmol/l) à 1 heure cf. critères diagnostiques	HGPO 100 g OU HGPO 75 g	Carpenter et Coustan* ADA**
US Preventive Task force, 2003 (États-Unis)		Pas de recommandations		Pas de recommandations	
ACOG, 2001 (États-Unis)	Oui Ciblé	O'Sullivan 50 g (24-28 ^e semaine)	≥ 1,30 g/l (7,2 mmol/l) OU ≥ 1,40 g/l (7,8 mmol/l) à 1 heure	HGPO 100 g	NDDG* OU Carpenter et Coustan*
SIGN, 2001 (Écosse)	Oui Systématique	Glycosurie (à chaque visite) ET glycémie à jeun ou non (à la 1 ^{re} visite et à la 28 ^e semaine ou en cas de glycosurie positive)	≥ 1 g/l (5,5 mmol/l) § OU ≥ 1,26 g/l (7,0 mmol/l) §§	HGPO 75 g	SIGN 2001**
OMS, 1999 (International)	Oui Systématique	HGPO 75 g (24-28 ^e semaine)	{ ≥ 1,26 g/l (7,0 mmol/l) à jeun ET ≥ 1,40 g/l (7,8 mmol/l) à 2 heures OU ≥ 2,0 g/l (11,1 mmol/l) à 2 heures	HGPO 75 g	OMS 1999** (idem dépistage)

* cf. *tableau 1*, ** cf. *tableau 2*, § glycémie à jeun ou à distance des repas (plus de 2 heures), §§ glycémie postprandiale (dans les 2 heures suivant un repas).

Annexe 1. Les recommandations internationales sur le dépistage et le diagnostic du diabète gestationnel (suite)

Recommandations (année)	Dépistage			Diagnostic	
	Recommandé Systématique ou ciblé	Méthode (date)	Valeur seuil (glycémie mesurée sur plasma veineux)	Méthode	Critères recommandés
ADIPS, 1998 (Australie)	Oui Systématique	O'Sullivan 50 g OU HGPO 75 g (26-28 ^e semaine)	≥ 1,40 g/l (7,8 mmol/l) à 1 heure ≥ 1,46 g/l (8,1 mmol/l) à 1 heure	HGPO 75 g	ADIPS 1998 **
CMA, 1998 (Canada)	Oui Ciblé	O'Sullivan 50 g (24-28 ^e semaine)	≥ 1,40 g/l † (7,8 mmol/l) à 1 heure	HGPO 100 g OU HGPO 75 g	Carpenter et Coustan * CMA 1998 **
4^e conférence internationale, 1998	Oui Ciblé	O'Sullivan 50 g (24-28 ^e semaine) OU HGPO 75g (24-28 ^e semaine)	≥ 1,30 g/l (7,2 mmol/l) OU ≥ 1,40 g/l ‡ (7,8 mmol/l) à 1heure cf. critères diagnostiques	HGPO 100 g OU HGPO 75 g	Carpenter et Coustan * ADA **
Alfediam, 1996 (France)	Oui Systématique	O'Sullivan 50 g (24-28 ^e semaine)	≥ 1,30 g/l (7,2 mmol/l) # à 1 heure	HGPO 100 g	Carpenter et Coustan *
CNGOF, 1996 (France)	Oui Systématique	O'Sullivan 50 g	≥ 1,30 g/l (7,2 mmol/l) OU ≥ 1,40 g/l (7,8 mmol/l) # à 1 heure	HGPO 100 g	Carpenter et Coustan *
PNCG, 1996 (Royaume-Uni)	Oui Systématique	glycosurie (à chaque visite) ET glycémie à jeun ou non (à la 1 ^{re} visite et à la 28 ^e semaine ou en cas de glycosurie +)	≥ 1 g/l (5,5 mmol/l) § OU ≥ 1,26 g/l (7,0 mmol/l) §§	HGPO 75 g	PNCG **

* cf. *tableau 1*, ** cf. *tableau 2*, † diagnostic de diabète gestationnel d'emblée si glycémie à 1 heure ≥ 1,85 g/l (10,3 mmol/l), ‡ diagnostic de diabète gestationnel d'emblée si glycémie à jeun ≥ 1,26 g/l (7 mmol/l) ou si glycémie à 1 heure ≥ 2 g/l (11,1 mmol/l), # diagnostic de diabète gestationnel d'emblée si glycémie à 1 heure ≥ 2 g/l (11,1 mmol/l), § glycémie à jeun ou à distance des repas (plus de 2 heures), §§ glycémie postprandiale (dans les 2 heures suivant un repas).

Tableau 1. Seuils glycémiques pour le diagnostic du diabète gestationnel à partir d'un test de charge oral à 100 grammes de glucose (au moins 2 valeurs anormales sont requises pour porter le diagnostic).

Glycémie	O'Sullivan et Mahan (1964)	Conversion NDDG (1979) (valeurs arrondies)	Carpenter et Coustan (1982) (valeurs arrondies)
	Sang total	Plasma	Plasma
à jeun (g/l)	0,90	1,05	0,95
(mmol/l)	5,0	5,8	5,3
à 1 heure (g/l)	1,65	1,90	1,80
(mmol/l)	9,2	10,6	10,0
à 2 heures (g/l)	1,43	1,65	1,55
(mmol/l)	1,45* 8,1	9,2	8,6
à 3 heures (g/l)	1,27	1,45	1,40
(mmol/l)	1,25* 6,9	8,1	7,8

* Valeurs arrondies par O'Sullivan pour être plus facilement mémorisées

Tableau 2. Critères diagnostiques de diabète gestationnel après HGPO 75 g selon les recommandations : 1 valeur anormale sur 2 est requise, sauf exceptions, pour porter le diagnostic.

Recommandations (année)	Glycémie à jeun*	Glycémie à 1 heure*	Glycémie à 2 heures*
ADA** (2004)	0,95 g/l (5,3 mmol/l)	1,80 g/l (10 mmol/l)	1,55 g/l (8,6 mmol/l)
SIGN (2001)	1,0 g/l (5,5 mmol/l)	—	1,64 g/l (9,0 mmol/l)
OMS (1999)	1,26 g/l (7 mmol/l)	—	1,40 g/l (7,8 mmol/l)
ADIPS (1998) Australie	1,0 g/l (5,5 mmol/l)	—	1,46 g/l (8,0 mmol/l)
ADIPS (1998) Nouvelle-Zélande	1,0 g/l (5,5 mmol/l)	—	1,64 g/l (9,0 mmol/l)
CMA** (1998)	0,95 g/l (5,3 mmol/l)	1,92 g/l (10,6 mmol/l)	1,61 g/l (8,9 mmol/l)
4 ^e conférence internationale sur le DG** (1998)	0,95 g/l (5,3 mmol/l)	1,80 g/l (10 mmol/l)	1,55 g/l (8,6 mmol/l)
PNCG (1996)	1,10 g/l (6 mmol/l)	—	1,64 g/l (9,0 mmol/l)

* mesuré sur sang veineux plasmatique, ** : 2 valeurs anormales sur les 3 sont requises pour porter le diagnostic.

Références citées dans l'annexe 1 :

- Proceedings of the 4th international workshop-conference on gestational diabetes mellitus. Chicago, ILLinois, USA. 14-16 march 1997. Diabetes care 1998;21(Suppl 2):B1-167.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Gestational diabetes. ACOG practice bulletin clinical management guidelines for obstetrician gynecologists number 30, september 2001. Obstet Gynecol 2001;98(3):525-38.
- American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. Diabetes care 2004;27 (Suppl 1):88-90.
- Brody SC, Harris R, Lohr K. Screening for gestational diabetes: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Obstet Gynecol 2003;101(2):380-92.
- Brown CJ, Dawson A, Dodds R, Gamsu H, Gillmer M, Hall M, *et al.* Report of the Pregnancy and Neonatal Care Group. Diabetic Med 1996;13(Suppl 4):S43-53.
- Canadian Diabetes Association. 1998 clinical practice guidelines for the management of diabetes in Canada. Can Med Assoc J 1998;159 (8 Suppl):S1-29.
- Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol 1982;144:768-73.
- Collège national des gynécologues et obstétriciens français. Le diabète gestationnel. Recommandations. Paris: CNGOF; 1996.
- Hoffman L, Nolan C, Wilson JD, Oats JJ, Simmons D. Gestational diabetes mellitus-management guidelines. The Australasian Diabetes in Pregnancy Society. Med J Austr 1998;169(2):93-7.
- Lassmann-Vague V, Basdevant A, Cathelineau G, Fenichel P, Laborde D, Mouroux D, *et al.* Grossesse et contraception chez la femme diabétique : diabète gestationnel. Paris: Alfediam, 1996.
- O'Sullivan JB. Criteria for the glucose tolerance test in pregnancy. Diabetes 1964;13:278-85
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of diabetes in pregnancy. A national clinical guideline. Aberdeen: SIGN; 2001.
- World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Geneva: WHO; 1999.

MÉTHODE GÉNÉRALE

I. MÉTHODE DE TRAVAIL

Les sociétés savantes concernées par le thème ont été réunies au sein d'un comité d'organisation *ad hoc*. Elles ont été consultées pour délimiter le thème de travail, connaître les travaux réalisés antérieurement sur le sujet et proposer des professionnels susceptibles de participer au groupe de travail.

L'Anaes a initié ce travail en constituant un groupe de travail qui réunissait des professionnels multidisciplinaires, ayant un mode d'exercice public ou privé, et d'origine géographique variée. Ce groupe de travail comprenait un président, qui en a coordonné les travaux, et un chargé de projet, qui a identifié, sélectionné, analysé et synthétisé la littérature publiée sur le thème pour rédiger un argumentaire scientifique. Ce document a été discuté lors de 2 réunions du groupe de travail, à l'issue desquelles une synthèse a été proposée. L'ensemble du document (synthèse et argumentaire) a été soumis à un groupe de lecture. Les avis des membres des groupes de travail et de lecture ont été pris en compte pour la rédaction du document final. La commission recommandation et amélioration des pratiques a donné son avis sur ce travail et la version finale a été validée par le collège de la HAS.

Un chef de projet a coordonné l'ensemble du travail et en a assuré l'encadrement méthodologique.

Une recherche bibliographique automatisée a été effectuée par interrogation systématique des banques de données. La littérature « grise » (c'est-à-dire les documents non indexés dans les catalogues officiels d'édition ou dans les circuits conventionnels de diffusion de l'information) a été systématiquement recherchée (par contact direct auprès des sociétés savantes, par Internet ou par tout autre moyen). La bibliographie obtenue par voie automatisée a été complétée par une recherche manuelle. Les sommaires de revues générales et de revues concernées par le thème étudié ont été dépouillés sur une période de 6 mois pour actualiser l'interrogation en ligne des banques de données. Les listes de références citées dans les articles sélectionnés ont été consultées. Enfin, les membres des groupes de travail et de lecture ont transmis des articles de leurs propres fonds bibliographiques.

Le paragraphe Recherche documentaire présente le détail des sources consultées ainsi que la stratégie de recherche.

II. RECHERCHE DOCUMENTAIRE

II.1. Sources d'informations

Bases de données bibliographiques automatisées :

- Medline (*National library of medicine*, États-Unis)
- Embase (Elsevier, Pays-Bas)
- Pascal (CNRS-INIST, France).

Autres sources :

- *Cochrane Library* (Grande-Bretagne)
- *National guideline clearinghouse* (État-Unis)
- *HTA Database (International network of agencies for health technology assessment - INAHTA)*
- sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié
- BDSP (Banque de données en santé publique, Rennes)
- Internet : moteurs de recherche.

II.2. Stratégie de recherche

La stratégie d'interrogation de Medline, Embase et Pascal précise les termes de recherche utilisés pour chaque sujet ou type d'étude et la période de recherche.

Les termes de recherche sont soit des termes issus d'un thesaurus (descripteurs du MESH pour Medline), soit des termes du titre ou du résumé (mots libres).

Ils sont combinés en autant d'étapes que nécessaire à l'aide des opérateurs « ET » « OU » « SAUF ».

Une présentation synthétique sous forme de tableau reprend les étapes successives et souligne les résultats en termes de :

- nombre total de références obtenues ;
- nombre d'articles analysés ;
- nombre d'articles cités dans la bibliographie finale.

Stratégie de recherche documentaire

Type d'étude/sujet	Termes utilisés	Période de recherche
Recommandations		1990-2004
Étape 1 ET	<i>Diabetes, gestational</i> OU <i>Pregnancy diabetes mellitus</i>	
Étape 2	<i>Guideline*</i> OU <i>Practice guideline</i> OU <i>Health planning guideline</i> OU <i>Recommendation [titre]</i> OU <i>Consensus development conference</i> OU <i>Consensus development conference, NIH</i> OU <i>Consensus conference [titre]</i> OU <i>Consensus statement [titre]</i>	
Méta-analyses, revues de littérature		
Étape 1 ET		
Étape 3	<i>Meta analysis</i> OU <i>Review literature</i> OU <i>Literature review</i> OU <i>Systematic review</i>	
Diagnostic		
Étape 1 ET		
Étape 4	<i>Diagnosis</i> OU <i>Glucose intolerance test</i> OU <i>Glucose tolerance test</i> OU <i>Blood glucose</i> OU <i>Glucose blood level</i> OU <i>Fructosamine</i> OU <i>Fructosamine blood level</i> OU <i>Hemoglobin A, Glycosylated</i> OU <i>Glycosylated Hemoglobin</i> OU <i>Glucose/URINE</i> OU <i>Glucose urine level</i> OU <i>Glucose/BLOOD</i> OU <i>Glycosylated protein</i>	
Littérature française		
Étape 5		
Nombre total de références obtenues		1 946
Nombre total d'articles analysés		504
Nombre d'articles cités		112

ARGUMENTAIRE

I. POSITION DU PROBLÈME

I.1. Rappel physiopathologique

La grossesse est une situation diabétogène, car il existe physiologiquement pendant cette période un état d'insulinorésistance, croissant progressivement avec le terme de la grossesse. L'insulinorésistance est liée à la production d'hormones placentaires, l'HPL (*Human Placental Lactogene*) et la progestérone, mais aussi à la stimulation par la grossesse d'hormones de contre-régulation, la prolactine, le cortisol et la leptine (1). Chez la femme ayant une fonction endocrine pancréatique normale, il existe une adaptation avec hyperinsulinisme réactionnel permettant le maintien de l'euglycémie. En revanche, si la fonction endocrine pancréatique est déficiente, l'insulinosécrétion est insuffisante, en particulier en situation postprandiale, et entraîne un diabète gestationnel (1). Selon l'hypothèse de Pedersen (2), l'hyperglycémie maternelle induirait une hyperglycémie fœtale avec hyperinsulinisme fœtal réactionnel, en partie responsable des complications périnatales observées.

Les risques maternels classiquement associés au diabète gestationnel sont l'hypertension artérielle gravidique et la pré-éclampsie (3). Les principaux risques périnataux sont fœtaux. La macrosomie, définie selon les études par un poids de naissance supérieur au 90^e percentile pour l'âge gestationnel et le sexe ou par un poids de naissance supérieur à 4 000 ou 4 500 g quel que soit l'âge gestationnel, représenterait avec ses conséquences obstétricales, traumatismes néonataux (fracture claviculaire, dystocie de l'épaule et lésions neurologiques, en particulier du plexus nerveux brachial) et césariennes, la complication fœtale la plus fréquente : de 20 à 30 % des grossesses avec diabète gestationnel selon les publications (4). Les macrosomies d'origine diabétique sont asymétriques par hypertrophie-hyperplasie des tissus mous. Certaines études ont montré qu'à poids de naissance égal, le risque de traumatisme néonatal était plus élevé chez les macrosomes de mère diabétique que chez les macrosomes de mère non diabétique. La détresse respiratoire, l'hypoglycémie, l'hyperbilirubinémie, la polyglobulie, l'hypocalcémie, l'hydramnios et une hypertrophie cardiaque septale ont également été décrits avec une fréquence accrue chez les enfants issus de mère ayant eu un diabète gestationnel (3-5).

I.2. Définition du diabète gestationnel

D'après l'Organisation mondiale de la santé (OMS), le diabète gestationnel est une complication médicale de la grossesse, défini comme un trouble de la tolérance glucidique conduisant à une hyperglycémie de sévérité variable, débutant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse, quels que soient le traitement nécessaire et l'évolution dans le *post-partum* (6).

Cette définition est retenue par l'ensemble des recommandations internationales existantes sur le diabète gestationnel (7-16).

I.3. Objectifs du diagnostic

Selon la majorité des recommandations existantes, l'objectif du diagnostic du diabète gestationnel vise surtout à identifier les grossesses à risque de complications périnatales plutôt qu'à identifier les femmes à risque de développer un diabète de type 2 à distance de la grossesse (7,10,12,14-16).

Les outils diagnostiques du diabète gestationnel devraient donc être évalués en fonction de leur valeur prédictive des complications périnatales, en particulier de la macrosomie qui représente la complication fœtale la plus fréquente (4).

I.4. Historique du diagnostic

Historiquement, le diagnostic du diabète gestationnel (DG) repose sur les mesures de la glycémie à jeun, à 1 heure, à 2 heures et à 3 heures après une charge orale de 100 g de glucose (HGPO 100 g). Deux valeurs au moins (parmi les 4) doivent être égales ou supérieures aux valeurs seuils pour poser le diagnostic de diabète gestationnel.

I.4.1. Détermination des seuils diagnostiques

Les premiers critères diagnostiques du diabète gestationnel ont été proposés en 1964 par O'Sullivan et Mahan à partir de travaux réalisés dans les années 50 (17). Deux cohortes de femmes avaient été constituées :

- La première cohorte (n = 752 femmes enceintes) a servi à mesurer les valeurs moyennes de la glycémie (\pm écart-type) à jeun, et à 1 heure, à 2 heures et à 3 heures après ingestion orale de 100 g de glucose. Les valeurs des glycémies mesurées n'étaient pas représentatives des valeurs à un terme précis puisque 20 femmes étaient au premier trimestre de leur grossesse, 339 au deuxième trimestre et 393 au troisième trimestre. Ce fait est important à considérer car il a été démontré ultérieurement que la réponse glycémique à une charge orale de 75 ou 100 g de glucose augmentait avec la progression de la grossesse (18,19) et ce pour tous les temps suivant l'HGPO (à l'exception de la glycémie à jeun).
- La deuxième cohorte était constituée de 1 013 femmes qui avaient eu une HGPO 100 g au cours de leur grossesse (date non précisée) et qui avaient pu être suivies jusqu'à 8 ans après leur grossesse. Sur cette cohorte ont été calculées rétrospectivement les proportions de femmes qui développaient un diabète dans les 8 années suivant leur accouchement, en fonction de différentes valeurs seuils proposées pour définir le diabète gestationnel. Les valeurs seuils proposées pour chaque temps de l'HGPO étaient égales aux moyennes des glycémies mesurées sur la première cohorte, + 1, 2 ou 3 fois l'écart-type. Au final, 2 valeurs anormales à l'HGPO 100 g (\geq moyenne + 2 écarts-types) étaient requises pour porter le diagnostic de diabète gestationnel. Les valeurs seuils pour les glycémies à 2 et 3 heures ont ensuite été arrondies pour qu'elles soient plus facilement mémorisables (cf. *tableau 1*). Le fait d'arrondir les valeurs seuils correspondait à une variation de $\pm 0,02$ g/l (0,11 mmol/l) soit + 1,4 % pour le seuil glycémique à 2 heures et - 1,6 % pour le seuil mesuré à 3 heures.

Le choix de prendre 2 valeurs anormales à l'HGPO était seulement lié au fait que des erreurs de laboratoire étant possibles, prendre 2 valeurs au lieu d'une permettait de limiter ce type d'erreur. La stratégie en elle-même n'a jamais été évaluée. Le choix de prendre comme valeurs seuils les moyennes des glycémies + 2 écarts-types (mesurées sur la première cohorte) était également arbitraire, à savoir un compromis intuitif pour limiter le nombre de femmes diagnostiquées positivement à tort qui augmente lorsqu'on abaisse les seuils et

le nombre de femmes qui ne seraient pas diagnostiquées et qui croît lorsqu'on augmente ces seuils. Il a cependant été déterminé ultérieurement que parmi les 3 stratégies diagnostiques proposées initialement, celle-ci était la meilleure en termes de valeur diagnostique pour le risque de diabète à distance de la grossesse (sensibilité = 63,2 %, spécificité = 74,2 %, valeur prédictive positive = 36,1 % et valeur prédictive négative = 89,7 %). Cependant cette population était sélectionnée puisque la prévalence du diabète gestationnel était de 32,8 % sur cette cohorte alors qu'elle était d'environ 2 % sur la première cohorte qui avait servi à déterminer les valeurs seuils (20). Cet effet de sélection se retrouve dans le calcul de la prévalence du diabète à distance de la grossesse chez les femmes ayant constitué la deuxième cohorte et qui était élevée, égale à 18,8 % sur la période de suivi (8 ans) (20). Cet effet de sélection rend difficilement interprétables les valeurs prédictives (VPP et VPN) du test qui varient avec la prévalence de la maladie.

I.4.2. Évolution des techniques

Pour prendre en compte l'évolution des techniques, 2 ajustements des valeurs retenues ont été réalisés depuis 1964.

— *Mesure de la glycémie plasmatique*

Dans l'étude de O'Sullivan et Mahan, les mesures de la glycémie étaient obtenues par une méthode chimique réalisée sur sang total. Pour prendre en compte l'évolution des méthodes de mesure de la glycémie sur sang plasmatique, les valeurs seuils ont été converties par le *National Diabetes Data Group* (NDDG) en 1979 en appliquant un facteur correctif de 14 % (21). Ces seuils convertis dits « critères NDDG » ont été adoptés par l'*American Diabetes Association* (ADA) et par l'*American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) en 1986 (cf. *tableau 1*).

— *Méthodes enzymatiques de dosage*

Dès 1982, Carpenter et Coustan (22) constataient que depuis O'Sullivan et Mahan, outre l'utilisation du plasma plutôt que le sang total, les techniques de dosage avaient également évolué. Ainsi, O'Sullivan et Mahan avaient utilisé la technique de « Somogyi-Nelson » qui tendait à surestimer la glycémie en moyenne de 0,05 g/l, car elle mesurait également des substances différentes du glucose (14). L'utilisation des techniques enzymatiques de dosage (méthode de la glucose oxydase) réduisait ce biais. Carpenter et Coustan ont alors proposé une conversion des critères de O'Sullivan et Mahan différente de celle du NDDG : une soustraction de 0,05 g/l (0,28 mmol/l) était d'abord appliquée aux seuils de O'Sullivan et Mahan puis un facteur correctif de + 14 % (22) (cf. *tableau 1*). Ces critères sont ceux actuellement recommandés par l'ADA (15) et sont inférieurs à ceux recommandés par le NDDG (cf. *tableau 1*).

Les critères NDDG ou ceux de Carpenter et Coustan sont utilisés aujourd'hui de façon variable selon les publications et correspondent aux *gold standards* en matière de seuil diagnostique du diabète gestationnel, pour l'HGPO 100 g. Les critères de Carpenter et Coustan qui sont plus bas que les critères du NDDG conduisent à des chiffres de prévalence de diabète gestationnel plus élevés.

Tableau 1. Seuils glycémiques pour le diagnostic du diabète gestationnel à partir d'un test de charge orale à 100 grammes de glucose (au moins 2 valeurs anormales sont requises pour porter le diagnostic).

Glycémie	O'Sullivan et Mahan (1964) (17)	Conversion NDDG (1979) (21) (valeurs arrondies)	Carpenter et Coustan (1982) (22) (valeurs arrondies)
	Sang total	Plasma	Plasma
à jeun (g/l)	0,90	1,05	0,95
	(mmol/l) 5,0	5,8	5,3
à 1 heure (g/l)	1,65	1,90	1,80
	(mmol/l) 9,2	10,6	10,0
à 2 heures (g/l)	1,43	1,65	1,55
	(mmol/l) 1,45* 8,1	9,2	8,6
à 3 heures (g/l)	1,27	1,45	1,40
	(mmol/l) 1,25* 6,9	8,1	7,8

* Valeurs arrondies par O'Sullivan pour être plus facilement mémorisées (17)

I.5. Dépistage et diagnostic du diabète gestationnel : les recommandations existantes

Les recommandations internationales sont détaillées dans l'*annexe 1*. Une recherche bibliographique systématique a été identifiée pour seulement 3 des 11 recommandations publiées depuis 1995 (7,11) (23) et compte en particulier le rapport très complet de l'*Agency for Healthcare, Research and Quality* qui ne propose pas de recommandations en l'absence de données suffisantes pour conclure (24).

Ces recommandations sur le dépistage et le diagnostic sont très variées quant aux modalités de dépistage et de diagnostic préconisées : population ciblée par le dépistage, méthodes et valeurs seuils. Elles sont à l'image de la variabilité des pratiques observées aujourd'hui. Sur les 11 recommandations internationales identifiées, 7 seuils différents sont proposés pour l'HGPO 75 g et 2 pour l'HGPO 100 g. Deux valeurs seuils respectivement à 1,30 et 1,40 g/l (7,2 et 7,8 mmol/l) sont retenues pour le test de dépistage, avec pour certaines recommandations un diagnostic d'emblée lorsque la glycémie à 1 heure est ≥ 2 g/l (11,1 mmol/l).

En France, seule la recherche d'une glycosurie à la bandelette fait partie des examens obligatoires à réaliser lors de chaque examen prénatal. Le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) et l'Alfediam ont publié des recommandations qui préconisent, à l'instar de nombreuses sociétés savantes internationales, le dépistage du diabète gestationnel (test de O'Sullivan) au début du 3^{ème} trimestre de grossesse entre la 24^e et la 28^e semaine d'aménorrhée (cf. *annexe 1*).

I.6. Discussion

La définition du diabète gestationnel retenue par l'OMS et l'ensemble des sociétés savantes internationales pose plusieurs problèmes. D'une part, elle est qualitative et il n'existe pas de critère quantitatif consensuel international de définition du diabète gestationnel. D'autre part, différentes populations de femmes, femmes diabétiques de type 1 ou de type 2 non diagnostiquées avant la grossesse et femmes non diabétiques antérieurement, sont regroupées sous la même entité diagnostique. Ceci pourrait expliquer en partie que la prévalence du diabète gestationnel varie entre 1 et

14 % des grossesses selon les populations étudiées et les critères diagnostiques retenus (13). En effet, la prévalence du diabète gestationnel est liée à la prévalence du diabète de type 2 en population donc dans une population où la prévalence du diabète de type 2 est élevée, la prévalence du diabète gestationnel sera accrue également. D'autre part, la prévalence varie avec les seuils diagnostiques utilisés : plus le seuil diagnostique est bas, plus le nombre de femmes diagnostiquées est élevé et donc la prévalence de la maladie augmente.

Selon la plupart des recommandations existantes, l'objectif du diagnostic du diabète gestationnel vise à identifier les grossesses à risque de complications périnatales. Les bénéfices du dépistage et du diagnostic du diabète gestationnel doivent s'évaluer sur la réduction des risques materno-fœtaux au cours de la grossesse et au moment de l'accouchement. Or, les critères diagnostiques actuellement recommandés après test de charge en glucose à 75 g ou 100 g dérivent des critères proposés par Sullivan et Mahan en 1964¹ à partir de l'analyse du risque de diabète à distance de la grossesse, dans des populations de femmes sélectionnées. Pour l'évaluation des méthodes de dépistage et de diagnostic du diabète gestationnel, il importe donc de préciser les liens entre la glycémie maternelle et la survenue des complications périnatales, en particulier la macrosomie qui représente la complication la plus fréquente du diabète gestationnel ainsi que l'hypertension artérielle gravidique et la pré-éclampsie. Les autres événements périnataux classiquement associés au diabète gestationnel mais plus rares comme l'hypoglycémie néonatale ou la détresse respiratoire n'ont pas été étudiés spécifiquement dans le cadre de ce document.

II. DIABÈTE GESTATIONNEL ET MACROSOMIE FŒTALE

II.1. Les études d'association entre glycémie maternelle et macrosomie : une association linéaire ?

II.1.1. Études chez les femmes indemnes de diabète gestationnel

Les études réalisées chez des femmes indemnes de diabète gestationnel vont dans le sens d'une augmentation du risque de macrosomie (définie par un poids de naissance > 4 000 g ou un poids de naissance \geq 90^e percentile en tenant compte de l'âge gestationnel) avec l'accroissement la glycémie maternelle entre la 24^e et la 28^e semaine de gestation, qu'il s'agisse de la glycémie à jeun ou de la glycémie mesurée après charge orale en glucose (cf. *tableaux 2 et 3*).

L'étude de Naylor *et al.* (25), qui s'est intéressée à des femmes ayant ou non un diabète gestationnel en fonction des critères diagnostiques utilisés, montre que chez les femmes indemnes de diabète gestationnel selon les critères de Carpenter et Coustan, la fréquence des macrosomies (poids de naissance > 4 000 g) est égale à 13,8 % (IC 95 % = [12,6 – 14,9]) contre 28,7 % (IC 95 % = [20,4 – 37,0]) chez des femmes indemnes de diabète gestationnel selon les critères NDDG mais considérées comme ayant un diabète gestationnel selon les critères de Carpenter et Coustan (ces femmes n'avaient pas bénéficié d'une prise en charge thérapeutique particulière).

¹ Sauf pour les critères OMS qui sont les seuils proposés pour le diagnostic du diabète ou d'intolérance au glucose en population générale.

Tableau 2. Études prospectives sur l'association entre glycémie maternelle et macrosomie fœtale définie par un poids de naissance > 4 000 g, chez des femmes indemnes de diabète gestationnel (DG).

- **Glycémie à jeun**

Sermer et al. (1995) (26) ; n = 3 657, pas de DG (critères NDDG)

Glycémie à jeun mesurée à la 28^e semaine de gestation (± 7 jours)

Glycémie g/l	Macrosomie %	Degré de signification X ² (3 ddl)
< 0,74	9,7	
0,74 – 0,77	14,4	
0,78 – 0,82	14,1	
> 0,82	20,5	p < 0,001

* Les valeurs seuils correspondent aux quartiles de la distribution de la glycémie à jeun dans la population étudiée (0,74 g/l = 4,1 mmol/l ; 0,77 g/l = 4,2 mmol/l ; 0,78 g/l = 4,3 mmol/l ; 0,82 g/l = 4,5 mmol/l).

L'OR [IC 95 %] ajusté sur l'IMC, le groupe ethnique, la parité et les antécédents de macrosomie et associé à l'augmentation de la glycémie de 1 mmol/l = 2,00 [1,56 – 2,54] (1 mmol/l = 0,18 g/l).

- **Glycémie après HGPO 50 g (O'Sullivan)**

Sermer et al. (1995) (26) ; n = 3 657, pas de DG (critères NDDG – HGPO 75 g)

Glycémie mesurée 1 heure après charge de 50 g en glucose, à la 26^e semaine de gestation (± 7 jours)

Glycémie g/l (mmol/l)	Macrosomie %	OR non ajustés [IC 95 %]	OR ajustés** [IC 95 %]
< 1,40 (< 7,8)	14,0	-	-
≥ 1,40* (≥ 7,8)	15,6	1,1 [0,9 – 1,4]	NS

* avec HGPO 75 g normale (critères NDDG) pour les femmes dont la glycémie est > 1,40 g/l (7,8 mmol/l), ** OR ajusté sur l'IMC, le groupe ethnique, la parité et les antécédents de macrosomie.

- **Glycémie après HGPO 100 g**

Sermer et al. (1995) (26) ; n = 3 657, pas de DG (critères NDDG)

Glycémies mesurées après charge de 100 g en glucose, à la 28^e semaine de gestation (± 7 jours)

Glycémies	Macrosomie %	OR non ajustés [IC 95 %]	OR ajustés** [IC 95 %]
Pas de valeurs anormales	13,7	-	-
Au moins une valeur anormale*	21,6	1,7 [1,2 – 2,4]	NS

* selon les critères du NDDG, ** OR ajusté sur l'IMC, le groupe ethnique, la parité et les antécédents de macrosomie.

Tallarigo et al. (1986) (27) ; n = 249, pas de DG (critères NDDG)

Glycémie mesurée 2 heures après HGPO 100 g, à la 28^e semaine de gestation (± 14 jours)

Glycémie g/l (mmol/l)	Macrosomie %	OR non ajustés [IC 95 %]
< 1,0 g/l (5,5 mmol/l)	9,9	-
1,0 – 1,19 g/l (6,6 mmol/l)	15,5	1,7 [0,7 – 4,1]
1,20 - 1,64 g/l (9,1 mmol/l)	27,5	3,4 [1,4 – 8, 3]

Sermer et al. (1995) (26) ; n = 3 657, pas de DG (critères NDDG)

Glycémie mesurée 2 heures après HGPO 100 g, à la 28^e semaine de gestation (± 7 jours)

Glycémie	Macrosomie %	OR non ajustés [IC 95 %]	OR ajustés* [IC 95 %]
< 1,21 g/l (6,7 mmol/l)	12,9	-	-
1,21 – 1,64 g/l (9,1 mmol/l)	15,9	1,3 [1,1- 1,5]	NS
>1,65 g/l (9,2 mmol/l)	18,8	1,6 [0,8 – 3,0]	NS

* OR ajusté sur l'IMC, le groupe ethnique, la parité et les antécédents de macrosomie.

Tableau 3. Études prospectives sur l'association entre glycémie maternelle et macrosomie fœtale définie par un poids de naissance > 90^e percentile en fonction du terme, chez des femmes indemnes de diabète gestationnel (DG).

- Glycémie à jeun

Sacks *et al.* (1995) (19) ; n = 3 505, pas de DG (critères propres à l'étude)

Glycémie à jeun mesurée à des trimestres variables de la grossesse

Poids de naissance $\geq 90^{\text{e}}$ percentile (pour l'âge gestationnel) OR** [IC 95 %] associé à l'augmentation de la glycémie de 0,01 g/l 1,05 [1,03 – 1,07] (2,4[†] [1,70 – 3,38] pour 1 mmol/l)

* Glycémie à jeun < 1,05 g/l (5,8 mmol/l) et glycémie 2 h après HGPO 75 g < 2 g/l (11,1 mmol/l), ** OR ajustés sur l'âge, le groupe ethnique, la parité, l'âge gestationnel au moment du prélèvement, l'IMC, la prise de poids, les antécédents familiaux de diabète et les antécédents de mort fœtale *in utero*, [†] OR recalculé pour convertir les valeurs de la glycémie en mmol/l (1 mmol/l = 0,18 g/l).

- Glycémie après charge de 50 g et de 75 g en glucose

Scholl *et al.* (2001) (28) ; n = 1 157, pas de DG (critères ADA)

Glycémie mesurée 1 heure après charge de 50 g en glucose, entre la 24 et la 28^e semaine de gestation

Glycémie g/l (mmol/l)	Poids à la naissance (g \pm SEM)	Macrosomie %	OR* [IC 95 %]
< 1,0 g/l (5,5 mmol/l)	3105,5 \pm 16,6	8,0	-
1 – 1,30 g/l (7,1 mmol/l)	3160,2 \pm 17,7	12,2	1,40 [0,92 – 2,12]
> 1,30 g/l** (7,2 mmol/l)	3305,0 \pm 44,4	22,2	3,59 [1,90 – 6,78]

* OR ajustés sur l'âge, la parité, le groupe ethnique, la consommation de tabac, l'IMC prégestationnel, la prise de poids au cours de la grossesse et le sexe de l'enfant, ** avec HGPO 100 g normale pour les femmes dont la glycémie est > 1,40 g/l (7,8 mmol/l).

Sacks *et al.* (1995) (19) ; n = 3 505, pas de DG (critères propres à l'étude)

Glycémie mesurée 2 heures après HGPO 75 g à des trimestres variables de la grossesse

Poids de naissance $\geq 90^{\text{e}}$ percentile (pour l'âge gestationnel) OR** [IC 95 %] associé à l'augmentation de la glycémie de 0,01 g/l 1,01 [1,005 – 1,02] (1,20[†] [1,09 – 1,43] pour 1 mmol/l)

* Glycémie à jeun < 1,05 g/l (5,8 mmol/l) et glycémie 2 h après HGPO 75 g < 2 g/l (11,1 mmol/l) ** OR ajustés sur l'âge, le groupe ethnique, la parité, l'âge gestationnel au moment du prélèvement, l'IMC, la prise de poids, les antécédents familiaux de diabète et les antécédents de mort fœtale *in utero*, [†] OR recalculé pour convertir les valeurs de la glycémie en mmol/l (1 mmol/l = 0,18 g/l).

II.1.2. Études chez les femmes ayant un diabète gestationnel

Les études longitudinales sur la fréquence des macrosomies chez les femmes avec un diabète gestationnel sont présentées dans le *tableau 4*. Ces études montrent que la macrosomie complique environ 10 à 30 % des grossesses avec diabète gestationnel. La fréquence de la macrosomie dans ces études varie selon les critères de définition du diabète gestationnel utilisés et selon la prise en charge thérapeutique et le seuil d'intervention.

Tableau 4. Études longitudinales sur la fréquence des macrosomies chez les femmes ayant un diabète gestationnel.

Étude année	N	Critères diagnostiques [#] (date)	Modalités de la prise en charge (n)	Macrosomie
Ray et al. (2001) (29)	428	HGPO 100 g - NDDG (24-28 ^e semaine)	Diététique (n = ND) Insuline si glycémie postprandiale à 2 h > 7 – 8 mmol/l (1,26 – 1,44 g/l) (ND)	15,9 % ⁽¹⁾
Moses et al. (1998) (30)	655	HGPO 75 g - ADIPS (début 3 ^e trimestre)	Diététique (n = 655) Insuline si glycémie à jeun > 1,0 g/l (5,5 mmol/l) ou postprandiale (à 1 h 30) > 1,4 g/l (7,8 mmol/l), (n = 128)	11,5 % ⁽²⁾
Schmidt et al. (2001) (31)	357	HGPO 75 g - OMS (24-28 ^e semaine)	Diététique et insuline (ND)	14,6 % ⁽²⁾
	119	HGPO 75 g, ADA (24-28 ^e semaine)	Diététique et insuline (ND)	14,6 % ⁽²⁾
Deerochanawong et al. (1996) (32)	111	HGPO 75 g - OMS (24-28 ^e semaine)	Diététique (n = 35) Insuline (n = 6)	15,3 % ⁽²⁾
Griffin et al. (2000) (33)	62	HGPO 100 g - NDDG (32 ^e semaine)	Diététique (n = 62) Insuline si glycémie à jeun > 1,05 g/l (5, 8 mmol/l) ou postprandiale à 2 h > 1,25 g/l (6,9 mmol/l), (n = 7)	22,6 % ⁽²⁾
Nasrat et al. (1996) (34)	130	HGPO 100 g - NDDG (24-28 ^e semaine)	Diététique (n = 130) Insuline si glycémie à jeun > 1,05 g/l (5, 8 mmol/l) ou postprandiale > 1,4 g/l (7,8 mmol/l), (n = 22)	23,8 % ⁽²⁾
GDF Study Group (1991) (35)	173	HGPO 75 g – Critères propres à l'étude (date ND)	Diététique (ND) Insuline (n = 78)	25,5 % ⁽²⁾
Homko et al. (1995) (36)	139	HGPO 100 g - Carpenter et Coustan (24-28 ^e semaine)	Diététique (n = 139) Insuline si glycémie à jeun > 0,95 g/l (5,3 mmol/l) ou postprandiale à 2 h > 2 g/l (11,1 mmol/l), (n = 53)	27,3 % ⁽²⁾
Hod et al. (1991) (37)	878	HGPO 100 g - NDDG (date ND)	Diététique (n = 878) Insuline si glycémie à jeun > 1,05 g/l (5, 8 mmol/l) ou postprandiale > 1,4 g/l (7,8 mmol/l), (ND)	17,9 % ⁽³⁾
Weeks et al. (1994) (38)	106	HGPO 100 g - NDDG (24-28 ^e semaine)	Diététique (n = 106) Insuline si glycémie à jeun > 1,05 g/l (5, 8 mmol/l) ou postprandiale à 2 h > 1,2 g/l (6,7 mmol/l), (n = 31)	26,4 % ⁽³⁾
Naylor et al. (1996) (25)	115	HGPO 100 g - Carpenter et Coustan (28 ^e semaine)	Pas de traitement	28,7 % ⁽³⁾

ND = non déterminé, [#] critères détaillés dans l'*annexe 1* sauf dans le cas de critères propres à l'étude, * glycémie à jeun > 5,5 mmol/l (1 g/l) et/ou glycémie à 2 heures > 7,8 mmol/l (1,4 g/l), ⁽¹⁾ macrosomie définie par un poids de naissance > 2 déviations standard au-dessus du 50^e percentile pour l'âge gestationnel, ⁽²⁾ macrosomie définie par un poids de naissance > 90^e percentile pour l'âge gestationnel, ⁽³⁾ macrosomie définie par un poids de naissance ≥ 4 000 g.

II.2. La macrosomie : un événement plurifactoriel

II.2.1. Facteurs de risque de macrosomie

De nombreux facteurs de risque de macrosomie, outre l'hyperglycémie maternelle, ont été identifiés : les antécédents de macrosomie, la parité, le surpoids ou l'obésité maternelle, la prise de poids pendant la grossesse, l'ethnie, le statut socio-économique (19,26,29,36,39).

Les antécédents de macrosomie, la parité, le surpoids ou l'obésité maternelle, l'ethnie, sont également des facteurs de risque de diabète gestationnel (40-43). Ces facteurs constituent donc autant de facteurs de confusion qu'il faudrait prendre en compte dans l'analyse de la relation entre macrosomie et glycémie maternelle.

Ainsi, le seuil glycémique « à risque » n'est probablement pas identique chez toutes les femmes, en particulier selon leur origine ethnique. Une étude prospective réalisée chez 139 femmes atteintes de diabète gestationnel (défini par une HGPO 100 g – critères de Carpenter et Coustan) a montré que la fréquence de la macrosomie (définie par un poids de naissance supérieur au 90^e percentile pour l'âge gestationnel) était de 50 % (IC 95 % = [34 % - 66 %]) chez les femmes d'origine hispanique et de 19 % (IC 95 % = [11 % - 27 %]) chez les femmes d'origine afro-américaine, alors que ces deux groupes ethniques ne différaient pas pour les facteurs de risque de macrosomie, ni pour la nécessité d'une insulinothérapie utilisée chez 38 % des femmes (36).

II.2.2. Fraction de risque de macrosomie attribuable au diabète gestationnel

Seules 2 études de qualité méthodologique médiocre ont été identifiées sur ce thème.

Dans une cohorte nord-américaine de 3 505 femmes (19), la fraction de risque attribuable au diabète gestationnel pour la macrosomie varie de 4 à 12 % selon que sont retenus les critères de définition du diabète gestationnel conduisant à la prévalence de la maladie la plus basse (2,6 %) ou la plus élevée (7,2 %). Ces résultats sont cependant à interpréter avec précaution car le risque de macrosomie en fonction du statut des femmes pour le diabète gestationnel n'a été calculé que chez les femmes qui ne bénéficiaient pas d'une prise en charge thérapeutique (diététique ou par insuline), c'est-à-dire les femmes dont les glycémies étaient à jeun < 1,05 g/l (5,8 mmol/l) et 2 heures après HGPO 75 g < 2 g/l (11,1 mmol/l). Cent quinze (115) femmes ne répondaient pas à ces critères.

Dans une autre étude prospective brésilienne menée chez 4 977 femmes, la prévalence de la macrosomie (définie par un poids de naissance > 90^e percentile pour l'âge gestationnel) était voisine de 10 %. Le risque de macrosomie en fonction du diagnostic de diabète gestationnel (critères ADA et OMS) a été calculé chez 80 % des femmes incluses (3 925 femmes²). La fraction de risque attribuable au diabète gestationnel était voisine de 4 % en utilisant les critères OMS et égale à 0,8 % en utilisant les critères ADA, plus sélectifs (31).

² N'étaient pas incluses dans l'analyse les femmes ayant donné naissance à des jumeaux ou perdues de vue (n = 546), ayant des données manquantes pour les analyses multivariées (n = 306), ayant accouché avant 35 SA (n = 198) et traitées par insuline (n = 2). Ces femmes ne différaient pas des autres pour l'âge, l'ethnie, le niveau d'éducation, le statut nutritionnel et la parité.

II.3. Discussion

- La macrosomie représente la complication périnatale la plus fréquente du diabète gestationnel : de 15 à 30 % des grossesses avec diabète gestationnel, en fonction des populations étudiées et des critères de définition utilisés pour le diabète gestationnel et la macrosomie. En France, l'enquête nationale périnatale (2003) (44), réalisée sur un échantillon représentatif de 14 504 naissances vivantes en métropole, donne une estimation de la prévalence de la macrosomie (définie par un poids de naissance $\geq 4\ 000$ g) à 6,6 % (IC 95 % = [6,4 % - 6,8 %]). La fréquence des césariennes était significativement plus élevée chez les mères d'enfants macrosomes que chez les mères des nouveau-nés dont le poids de naissance était $< 4\ 000$ g : 23,4 % *versus* 20,0 % ($p < 0,05$) (45).

Moins de 10 % des macrosomies seraient attribuables à un diabète gestationnel : la plupart des macrosomies surviennent en effet chez des femmes indemnes de diabète gestationnel. Il existe de nombreux facteurs de risque de macrosomie autres que l'hyperglycémie maternelle qui expliquent cet état de fait mais la part et le poids de ces différents facteurs sont mal connus. Selon 2 revues systématiques de la littérature, la surcharge pondérale ou l'obésité chez la mère ainsi qu'une prise de poids importante au cours de la grossesse pourraient être des facteurs plus fortement associés à la macrosomie qu'une réponse anormale au test de charge en glucose (46,47).

- La macrosomie est considérée comme un critère de jugement pertinent pour l'évaluation des stratégies thérapeutiques, diagnostiques et de dépistage du diabète gestationnel. Les principales complications périnatales de la macrosomie sont les lésions dystociques de l'épaule, les lésions du plexus brachial et les césariennes. Hormis le fait que la plupart des macrosomies surviennent chez des femmes indemnes de diabète gestationnel, certains auteurs soulignent également que la majorité des macrosomies ne sont pas compliquées et que le critère de jugement des études d'évaluation devrait porter sur la survenue des complications de la macrosomie plutôt que sur la macrosomie elle-même. Selon une revue systématique de la littérature, la fréquence des complications (dystocies de l'épaule et lésions du plexus brachial) représente entre 0,5 et 1,89 pour 1 000 naissances par voie basse, quel que soit le poids de naissance des nouveau-nés. Chez des nouveau-nés de plus de 4 000 g le risque de complication croît avec le poids de naissance et représente selon les études entre 4 % et 11 % des naissances par voie basse. Le risque est plus élevé chez des mères diabétiques que chez les non-diabétiques. Il n'y a pas de preuve de l'efficacité du traitement chez les femmes ayant un diabète gestationnel pour réduire la fréquence de ces complications dont la plupart (plus de 80 %) se résolvent spontanément au cours de la première année de vie (23).
- L'histoire naturelle du diabète gestationnel est mal connue. Il n'existe pas d'études prospectives sur le risque de macrosomie fœtale en fonction de la glycémie maternelle quel que soit son niveau. Pour des raisons éthiques, bien que les normes fixées en 1964 par O'Sullivan et Mahan et dont dérivent les critères diagnostiques du diabète gestationnel utilisés aujourd'hui soient discutables, les études ont porté sur l'estimation du risque ou la fréquence de macrosomie en fonction de la glycémie uniquement chez des femmes indemnes de diabète gestationnel ou chez des femmes présentant un diabète gestationnel mais traité. Chez les femmes indemnes de diabète gestationnel, l'hypothèse d'une relation linéaire entre le niveau glycémique maternel, mesuré entre la 24^e et la 28^e semaine de grossesse, et la survenue d'une macrosomie peut être retenue sur les résultats des études analysées.

En revanche, il n'est pas possible de conclure sur le mode d'association qui pourrait exister à un autre moment de la grossesse entre la glycémie maternelle (qui croît avec le terme (19)) et le risque de macrosomie fœtale, ni sur ce qui se passe pour des niveaux glycémiques plus élevés. Au-delà des seuils « normaux » étudiés, trois hypothèses sont en effet possibles :

- la fréquence des macrosomies continue à croître de façon linéaire avec le niveau de la glycémie ;
- la fréquence des macrosomies s'accroît considérablement ;
- la fréquence des macrosomies stagne.

Une étude multicentrique internationale prospective, la *Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO Study)*, actuellement en cours, devrait en partie répondre à ces interrogations. Menée chez 25 000 femmes enceintes, elle a pour objectif de préciser les liens entre les niveaux de glycémie maternelle, le déroulement de la grossesse et les conséquences fœtales, afin de définir « le meilleur » seuil glycémique d'intervention. Le test diagnostique retenu par cette étude est l'HGPO 75 g réalisé entre la 24^e et la 32^e semaine de grossesse (48). Les résultats de cette étude sont attendus pour fin 2005.

- Dans l'hypothèse où la fréquence des macrosomies augmente avec la glycémie maternelle de façon linéaire, la définition d'un seuil à risque pour le devenir de la grossesse reste alors un compromis coût-efficacité. La prise en compte du sens clinique des variations observées, surtout quand elles sont significatives, est un élément important pour la détermination d'un seuil. Ainsi dans l'étude de Scholl *et al.* (cf. *tableau 3*) chez des femmes indemnes de diabète gestationnel (critères ADA), le poids de l'enfant à la naissance et la fréquence de la macrosomie augmentaient de façon significative avec le niveau de la glycémie maternelle mesurée entre la 24^e et la 28^e semaine de gestation 1 heure après une charge de 50 g en glucose. Le différentiel de poids moyen à la naissance restait cependant faible puisqu'il était de 50 g pour les nouveau-nés de femmes dont la glycémie (mesurée 1 heure après charge en glucose de 50 g) était comprise entre 1,0 et 1,3 g par rapport aux nouveau-nés de femmes dont la glycémie était < 1 g et de 200 g pour les femmes dont la glycémie était > 1,30 g par rapport aux femmes dont la glycémie était < 1 g (28).

III. DIABÈTE GESTATIONNEL ET HYPERTENSION GRAVIDIQUE OU PRÉ-ÉCLAMPSIE

III.1. Analyse bibliographique

Une revue systématique de la littérature sur le thème « hypertension gravidique, pré-éclampsie et diabète gestationnel » a été réalisée par la *Agency for Healthcare, Research and Quality* en 2003. Les articles publiés sur ce thème entre janvier 1994 et décembre 2001 ont été systématiquement analysés.

Sur 18 articles originaux retenus pour leurs qualités méthodologiques, les auteurs ont jugé que les études d'observation étaient peu concluantes en ce qui concerne l'accroissement du risque de pré-éclampsie chez les femmes ayant un diabète gestationnel. Le risque de pré-éclampsie serait similaire, de l'ordre de 9 % chez les femmes ayant un diabète gestationnel non traité, chez les femmes ayant un diabète gestationnel traité et chez les femmes n'ayant pas de diabète gestationnel (23).

Cette revue a été complétée en recherchant les articles originaux publiés sur ce thème depuis 2001 et en recherchant les études chez des femmes n'ayant pas de

diabète gestationnel mais ayant une intolérance au glucose. Neuf articles ont été identifiés et analysés. Les résultats de ces études ainsi que des commentaires méthodologiques sont présentés dans le *tableau 5*.

Les études d'observations (n = 4) ont été réalisées à partir de registres et incluaient donc de nombreux sujets (49-52). Ce sont des études transversales présentant de nombreux biais :

- des biais de classement du fait des définitions des critères de jugement ;
- des biais de sélection liés à des données parfois très incomplète : jusqu'à 40 % de valeurs manquantes.

L'existence de ces biais rend les résultats de ces études transversales difficilement généralisables.

Les études contrôlées (4 cas-témoins (53-56) et 1 étude prospective (26)) ont l'avantage d'avoir moins de biais mais peuvent manquer de puissance en raison d'effectifs plus réduits. Les résultats de ces études et les commentaires sur leur qualité méthodologique sont résumés dans le *tableau 5*.

III.2. Conclusion

HTA gravidique et pré-éclampsie sont plus fréquentes chez les femmes ayant un diabète gestationnel. Les données de la littérature ne permettent pas de conclure sur l'existence d'un lien de causalité. En revanche, l'analyse des études contrôlées suggère la prépondérance d'un terrain commun qui pourrait expliquer cette association statistique. La prise en compte des facteurs de risque communs à l'HTA gravidique (ou la pré-éclampsie) et le diabète gestationnel, en particulier l'âge et l'IMC :

- diminue la force de l'association entre HTA gravidique et diabète gestationnel ;
- montre que les effets de l'âge et de l'IMC sont probablement plus importants que le niveau de la glycémie maternelle sur le niveau de la pression artérielle au cours de la grossesse.

Aucune étude n'a permis d'évaluer l'efficacité de la prise en charge du diabète gestationnel pour réduire l'hypertension gravidique et ses complications, et inversement.

Tableau 5. Associations entre diabète gestationnel et/ou intolérance au glucose, hypertension gravidique, pré-éclampsie et éclampsie.

Étude	Type d'étude	Critères de jugement	Résultats	Commentaires
Vatten et al. (2004) (50)	Enquête transversale à visée descriptive (série de cas) Population d'étude constituée à partir des données du registre des naissances de Norvège (> 99 % des naissances totales)	Pré-éclampsie (PE) - avant terme (< 37 SG*) - à terme (≥ 37 SG*) définie par une PA ≥ 140/90 mmHg après la 20^e SG et une élévation de la systolique ≥ 30 mmHg ou de la diastolique ≥ 15 mmHg, par rapport à une valeur antérieure à la 20^e SG* Diabète gestationnel (DG) donnée déclarative à partir du dossier médical standardisé	Prévalence du diabète gestationnel chez les cas - PE avant terme = 3,3 % ; IC 95 %** = [2,9 ; 3,7] - PE à terme = 1,1 % IC 95 %** = [0,97 ; 1,18]	Pas de donnée sur la prévalence du DG en population (registre) Biais de classement probable Cas de DG définis à partir de données déclaratives ⇒ variabilité des cas Biais de sélection ? Le statut pour la pré-éclampsie a été défini pour 92,1 % des naissances enregistrées.
Ostlund et al. (2004) (51)	Enquête transversale à visée étiologique Population d'étude constituée à partir des données du registre des naissances de Suède (> 99 % des naissances totales) Exclusion des femmes ayant un diabète avant la grossesse (selon la CIM-9) et des grossesses multiples	Diabète gestationnel (DG) Pré-éclampsie (PE) Définitions des maladies selon la <i>classification internationale des maladies (CIM-9)</i>	Facteurs associés à la PE (OR[†] [IC 95 %]) - DG OR [†] = 1,61 [1,39 – 1,86] - Parité o 1 : OR [†] = 2,94 [2,83 – 3,07] o 2-3 : - (référence) o 4 : OR [†] = 0,92 [0,84 – 1,01] - Consommation de tabac (nb cig/j) o 0 : - (référence) o 1-9 : OR [†] = 0,60 [0,57 – 0,65] o ≥ 10 : OR [†] = 0,53 [0,48 – 0,58] - Antécédents d'hypertension OR [†] = 2,00 [1,80 – 2,23] - Antécédents de maladie rénale OR [†] = 2,10 [1,76 – 2,50] - IMC avant la grossesse OR [†] = 1,10 [1,09 – 1,10] <i>OR associé à l'augmentation de l'IMC d'1 unité (suppose une relation linéaire)</i>	Biais de classement possible Définition CIM-9 ⇒ variabilité des cas Biais de sélection possible Données incomplètes (IMC) ⇔ analyse sur 81,5 % de l'effectif total (n = 430 852) Aucune information sur le statut des femmes non incluses pour le DG et la PE Cette étude est très intéressante pour l'analyse de l'effet de l'âge à la fois sur le DG et la PE : - l'âge est un FDR de DG - il pourrait être un FDR de PE aux 2 extrêmes (effet en u) avec un minimum pour la tranche d'âge des 30-34 ans

* semaine de gestation ; ** intervalles de confiance calculés à partir des effectifs mentionnés dans l'article ; † OR ajustés sur l'âge maternel et l'ensemble des autres facteurs associés à la PE.

Tableau 5 (suite). Associations entre diabète gestationnel et/ou intolérance au glucose, hypertension gravidique, pré-éclampsie et éclampsie.

Étude	Type d'étude	Critères de jugement	Résultats	Commentaires
Jacobs <i>et al.</i> (2003) (52)	Enquête transversale à visée étiologique Population d'étude constituée à partir des données du registre des naissances* du sud australien Exclusion des grossesses multiples (n = ?) et des accouchements à domicile (n = 148) Exclusion des femmes pour lesquelles les données socio-démographiques et le statut pour les FDR analysés étaient manquants ? (n = ?)	Hypertension gravidique (HG) PAS ≥ 140 mmHg et PAD ≥ 90 mmHg mesurées à au moins 2 reprises (espacées d'au moins 4 h) après la 20 ^e semaine de grossesse ou PAS ≥ 170 mmHg et PAD ≥ 100 mmHg mesurées au moins 1 fois après la 20 ^e semaine de grossesse ± protéinurie, œdèmes Antécédents d'hypertension (HTA) Hypertension (cf. HG) avant la 20 ^e semaine de grossesse Pré-éclampsie (PE) HG + HTA Diabète gestationnel (DG) Non défini	Résultats non reportés en raison de la mauvaise qualité méthodologique de l'article (cf. commentaires)	Pas de définition du diabète gestationnel Biais de sélection possible Les informations données ne permettent pas de déterminer la représentativité de l'échantillon analysé (n = 70 386) Pas de prise en compte de l'IMC dans les analyses qui pourraient expliquer ou nuancer certains des résultats
Bryson <i>et al.</i> (2003) (49)	Enquête transversale à visée étiologique Population d'étude constituée à partir des données du registre des naissances de l'État de Washington (USA) (95 % des naissances totales) Exclusion des femmes ayant des antécédents d'HTA, de maladie rénale et de diabète avant la grossesse (selon la CIM-9)	Éclampsie (E) Pré-éclampsie sévère (PES) Pré-éclampsie modérée (PEM) Hypertension gravidique (HG) Diabète gestationnel (DG) <i>Définitions des maladies selon la classification internationale des maladies (CIM-9)</i>	Association avec le DG : OR** [IC 95 %] - E : 1,27 [0,52 ; 3,15] - PES : 1,53 [1,13 ; 2,06] - PEM : 1,50 [1,28 ; 1,76] - HG : 1,40 [1,23 ; 1,58] Interaction qualitative avec le groupe ethnique - <i>Caucasiennes</i> o E + PES : 1,48 [1,06 ; 2,07] o PEM : 1,41 [1,18 ; 1,69] o HG : 1,30 [1,12 ; 1,50] - <i>Afro-américaines</i> o E + PES : 3,91 [1,02 ; 14,91] o PEM : 3,38 [1,24 ; 9,14] o HG : 3,06 [1,46 ; 6,40] - <i>Hispaniques</i> o E + PES : 2,72 [1,36 ; 5,43] o PEM : 2,37 [1,50 ; 3,76] o HG : 1,26 [0,73 ; 2,20]	Biais de classement possible Définition CIM-9 ⇒ variabilité des cas Biais de sélection probable Données incomplètes pour l'IMC : analyse sur 60 % de l'effectif total Pas d'ajustement sur certains facteurs de confusion (consommation de tabac)

* ne sont pas inclus dans ce registre les grossesses < 20 semaines et les poids de naissance < 400 g ; ** OR ajustés sur l'âge, le groupe ethnique, l'IMC, la parité et le suivi au cours de la grossesse.

Tableau 5 (suite). Associations entre diabète gestationnel et/ou intolérance au glucose, hypertension gravidique, pré-éclampsie et éclampsie.

Étude	Type d'étude	Critères de jugement	Résultats	Commentaires
Vambergue et al. (2002) (54)	Cas-témoins – DG / IG / pas d'intolérance au glucose Recrutement prospectif multicentrique. Modalités exactes non précisées	Diabète gestationnel (DG) Hyperglycémie gestationnelle modérée (IG) Test de dépistage (O'Sullivan) entre la 24 ^e et la 28 ^e semaine de grossesse puis HGPO 100 g si glycémie $\geq 7,2$ mmol/l (1,30 g/l) à 1 heure DG si 2 valeurs anormales après HGPO 100 g (critères de Carpenter et Coustan) IG si 1 valeur anormale après HGPO 100 g (critères de Carpenter et Coustan) Hypertension gravidique (HG) PAD > 85 mmHg mesurée à 2 reprises au cours de la grossesse Pré-éclampsie (PE) = HG + protéinurie des 24 heures ≥ 500 mg	Taux de HG dans les 3 groupes - DG (n = 218) : 14,2 % - IG (n = 130) : 10,8 % - témoins (n = 108) : 4,6 % (p < 0,001) Les 6 PE sont survenues chez des femmes du groupe DG Facteurs associés à l'HG (après ajustement) - âge maternel élevé (l'inverse est observé avant ajustement) - primarité vs multiparité - antécédents de PE - IMC > 27 kg/m ² Après ajustement, IG et DG n'étaient pas associés à l'HG mais il existait un gradient : OR = 1,89 (p = 0,25) pour IG et OR = 2,47 (p = 0,08) pour DG	Biais de sélection sur l'âge les cas (DG et IG) étaient en moyenne significativement plus âgées que les femmes sans DG ni IG (pas de résultats sur d'autres données : parité, IMC...) Interaction qualitative probable entre les différents facteurs de confusion sur le DG/IG d'une part et l'HG/PE d'autre part (en particulier l'âge) <i>Des résultats stratifiés par classe d'âge auraient été plus pertinents</i> Suivi des femmes identique dans chaque groupe ? Puissance de l'étude insuffisante ?
Dukler et al. (2001) (53)	Analyse principale Cas-témoins – PE / non PE - recrutement rétrospectif - critères d'exclusion : données manquantes (5 % des cas et 3,7 % des témoins), suivi pré-natal insuffisant (non défini) Analyse secondaire Série de cas Chez les cas (PE), analyse du risque de récurrence en fonction du statut pour le DG au cours de la première grossesse	Hypertension gravidique (HG) PAS ≥ 140 mmHg et PAD ≥ 90 mmHg mesurées au 2 ^e trimestre de grossesse Pré-éclampsie (PE) = HG + protéinurie (bandelette positive à 2 reprises) <i>modérée</i> : 90 mmHg < PAD < 110 mmHg <i>sévère</i> : PAD > 110 mmHg Diabète gestationnel (DG) 2 valeurs anormales (non définies) après test de charge en glucose (100 g ?) entre la 28 ^e et la 32 ^e semaine de grossesse ou valeur > 200 mg/dl après test de dépistage (O'Sullivan ?)	Taux de DG dans les 2 groupes - PE (n = 380) : 5,8 % - sans PE (n = 385) : 0,3 % (p < 10 ⁻⁴) Facteurs associés à la récurrence de PE au cours de grossesses ultérieures - âge maternel - date de survenue (PE) précoce - diabète gestationnel : OR* = 3,71 ; IC 95 % = [1,45 – 9,53] - induction du travail - césarienne pour pré-éclampsie - score Apgar bas à 5 mn	Biais de sélection certain - sur la durée de suivi Pour être incluses les primipares devaient être suivies au moins 10 ans - sur l'âge Les femmes du groupe PE étaient en moyenne significativement plus âgées que les femmes sans PE (l'âge est classiquement décrit comme un facteur de risque de DG et un facteur protecteur de PE)

* OR ajusté sur l'âge maternel, la date de survenue et la parité.

Tableau 5 (suite) : Associations entre diabète gestationnel et/ou intolérance au glucose, hypertension gravidique, pré-éclampsie et éclampsie.

Étude	Type d'étude	Critères de jugement	Résultats	Commentaires	
Sermer et al. (1995) (26)	Étude prospective multicentrique (3 hôpitaux universitaires) Critères d'éligibilité (n = 14 007) - ≥ 24 ans - pas d'antécédents personnels de diabète - 1 ^{er} suivi avant la 24 ^e semaine de grossesse - accouchement après la 28 ^e semaine Consentement (n = 4 274) Taux de participation : 31 % Critères d'exclusion (n = 637) - non-réalisation du test de charge en glucose (n = 438) - diabète gestationnel (n = 145) - grossesses multiples (n = 54)	Pré-éclampsie (PE) - Augmentation de la PAS de 30 mmHg et de la PAD de 15 mmHg, par rapport à des valeurs mesurées avant la grossesse ou en début de grossesse - Protéinurie des 24 heures > 300 mg	Résultats bruts par quartile (% de PE) Test de dépistage (O'Sullivan) Glycémie à 2 heures, par quartile (p = 0,012) - < 5,5 mmol/l : 3,0 % - 5,5 – 6,3 mmol/l : 6,3 % - 6,4 – 7,4 mmol/l : 5,6 % - > 7,4 mmol/l : 5,9 % Test de charge en glucose (100 g) Glycémie à jeun, par quartile (NS) - < 4,0 mmol/l : 5,1 % - 4,1 – 4,2 mmol/l : 3,7 % - 4,3 – 4,5 mmol/l : 5,9 % - > 4,5 mmol/l : 5,9 % Glycémie à 1 heure, par quartile (p = 0,004) - < 6,4 mmol/l : 3,5 % - 6,4 – 7,5 mmol/l : 4,5 % - 7,6 – 8,7 mmol/l : 6,7 % - > 8,7 mmol/l : 5,9 % Glycémie à 2 heures, par quartile (p = 0,001) - < 5,6 mmol/l : 3,3 % - 5,6 – 6,4 mmol/l : 4,7 % - 6,5 – 7,3 mmol/l : 6,5 % - > 7,3 mmol/l : 6,4 % Glycémie à 3 heures, par quartile (NS) - < 4,3 mmol/l : 4,9 % - 4,3 – 5,1 mmol/l : 5,1 % - 5,2 – 6,0 mmol/l : 4,8 % - > 6,0 mmol/l : 5,8 %	Résultats bruts en fonction des critères NDDG (% de PE) Test de dépistage (O'Sullivan) Glycémie à 2 heures** (NS) - < 7,8 mmol/l : 5,0 % - ≥ 7,8 mmol/l : 5,9 % Test de charge en glucose (100 g) Nombre de valeurs anormales* (p = 0,015) - aucune : 4,9 % - 1 ou 2 : 8,6 % Glycémie à 2 heures* (p = 0,004) - < 6,7 mmol/l : 4,2 % - 6,7 – 9,1 mmol/l : 6,4 % - > 9,1 mmol/l : 9,2 % Résultats ajustés Pas d'associations retrouvées entre PE et les glycémies mesurées après les tests de charge en glucose (OR non précisés) En revanche, il existait des associations entre PE et - IMC : OR [†] = 1,30 IC 95 % = [1,20 – 1,34] - antécédents de pré-éclampsie : OR [†] = 1,30 IC 95 % = [1,20 – 1,34]	Biais de sélection ? - les femmes incluses (31 %) étaient-elles représentatives des femmes éligibles ? - 10 % des femmes incluses n'ont pas eu de test de charge en glucose. Sur quels critères ? Étaient-elles différentes des autres femmes incluses (caractéristiques socio-démographiques, facteurs de risque...) ? Présentation confuse des résultats ajustés Les facteurs d'ajustement ne sont pas clairement énoncés (IMC ? antécédents de PE ? autres ?). Le risque de PE augmentait de façon significative avec l'IMC et l'existence d'antécédents de PE Multiplification des tests statistiques augmentant la probabilité de trouver à tort des liaisons statistiques significatives

 * Critères NDDG : cf. *tableau 1* ; ** en fonction des critères NDDG conduisant à la réalisation ou non d'une HGPO 100 g (valeur seuil à 7,8 mmol/l – 1,40 g/l) ; † OR ajustés (facteurs d'ajustements non précisés).

Tableau 5 (fin). Associations entre diabète gestationnel et/ou intolérance au glucose, hypertension gravidique, pré-éclampsie et éclampsie.

Étude	Type d'étude	Critères de jugement	Résultats	Commentaires
Khan et al. (1995) (56)	Cas-témoins – DG + IG / D⊕ / témoins - recrutement rétrospectif des cas sur 5 ans, dans un département d'obstétrique - témoins : 1 000 femmes sélectionnées de façon aléatoire (modalités non précisées) parmi les 5 164 femmes sans anomalie du profil glucidique sur la même période	Diabète gestationnel (DG) Hyperglycémie gestationnelle modérée (IG) Dépistée ⊕ (D⊕) Test de dépistage (HGPO 75 g) entre la 16 ^e et la 20 ^e semaine de grossesse puis test diagnostique (HGPO 75 g sur 3 heures) si glycémie ≥ 1,40 g/l (11,1 mmol/l) à 2 heures DG si 2 valeurs anormales après HGPO 75 g (critères propres à l'étude**) IG si 1 valeur anormale après HGPO 75 g D⊕ si 0 valeur anormale après HGPO 75 g Pré-éclampsie (PE) PA > 140/90 mmHg + protéinurie > 300 mg apparues après la 20 ^e semaine de grossesse	Taux de complications (PE) dans les 3 groupes - DG + IG (n = 292) : 12,6 % - D⊕ (n = 190) : 6,3 % - témoins (n = 1 000) : 3,9 % (p < 0,05)	Biais de sélection ? Représentativité des témoins non discutée Résultats bruts sans ajustement en particulier sur l'IMC
Lindsay et al. (1989) (55)	Cas-témoins – IG / pas d'IG - recrutement prospectif sur 1 année dans un département de gynécologie-obstétrique - 5 témoins (sélectionnés de façon aléatoire sur les listings du laboratoire) pour 1 cas Exclusion des DG <i>a posteriori</i> (n = 202)	Diabète gestationnel (DG) Hyperglycémie gestationnelle modérée (IG) Test de dépistage (O'Sullivan) entre la 24 ^e et la 28 ^e semaine de grossesse puis HGPO 100 g si glycémie ≥ 7,4 mmol/l (1,35 g/l) à 1 heure (n = 619) DG si 2 valeurs anormales après HGPO 100 g (critères de Carpenter et Coustan) (n = 202) IG si 1 valeur anormale après HGPO 100 g (critères de Carpenter et Coustan) (n = 139) Hypertension chronique (HTA) PA > 140/90 mmHg précédant ou survenant au cours du 1 ^{er} trimestre de la grossesse Pré-éclampsie (PE) - PA > 140/90 mmHg ou augmentation de la PAS de 30 mmHg ou de la PAD de 15 mmHg sur 2 mesures (espacées d'au moins 6 h) par rapport à une valeur antérieure - albuminurie des 24 heures > 500 mg Éclampsie (E) = PE + crise convulsive généralisée	Taux de complications (HTA/PE + E) et OR [IC 95 %] dans les 2 groupes (IG vs pas d'IG) - HTA : 2,2 % vs 1,0 % OR = 2,26 [0,28 – 18,00] - PE + E : 7,9 % vs 3,3 % OR = 2,51 [1,14 – 5,52] Risque de PE + E dans les 2 groupes OR [†] = 2,81 [1,26 – 6,28] Autres facteurs associés à la survenue de PE + E - parité [‡] : OR [‡] = 2,81 [1,26 – 6,28] - type de grossesse [†] : OR [‡] = 2,81 [1,26 – 6,28]	Biais de suivi ? Suivi différentiel possible chez les cas et les témoins pour la détection d'une hypertension

* test de dépistage répété entre la 28^e et la 32^e semaine de grossesse si test de dépistage ⊕ et HGPO 75 g sur 3 heures normale et chez les femmes ayant des facteurs de risque de DG (antécédents familiaux de diabète, antécédents personnels de macrosomie ou de décès intra-utérin ou néonatal inexpliqué) ; ** seuils diagnostiques : glycémie ≥ 1,05 g/l (5,8 mmol/l) à jeun, ≥ 1,86 g/l (10,3 mmol/l) à 1 heure, ≥ 1,40 g/l (7,8 mmol/l) à 2 heures et ≥ 1,22 g/l (6,8 mmol/l) à 3 heures ; † OR ajusté sur la parité (nulliparité ou non), l'âge (en 3 classes : < 18 ans, [18 ans – 35 ans], > 35 ans, le poids (> 150 % du poids idéal ou non – modalités du calcul non précisées), type de grossesse (simple ou multiple) et le groupe ethnique (caucasienne ou non) ; ‡ OR ajusté sur le statut glucidique (IG ou non), l'âge, le poids, le groupe ethnique, la parité ou le type de grossesse.

IV. ÉVALUATION DES STRATÉGIES DE DÉPISTAGE

Cette évaluation n'aborde pas l'aspect économique de la question.

IV.1. Les recommandations internationales

Elles sont détaillées en *annexe 1*.

IV.1.1. Les recommandations pour un dépistage systématique

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) (6), le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) (11), l'Association de langue française pour l'étude du diabète et des maladies métaboliques (Alfediam) (12) recommandent un dépistage systématique du diabète gestationnel, par un test de charge en glucose à 50 g (CNGOF et Alfediam) ou 75 g (OMS), chez toutes les femmes entre la 24^e et la 28^e semaine de grossesse, à l'exception des femmes à risque élevé chez lesquelles les méthodes diagnostiques doivent être appliquées le plus tôt possible, lors de la première consultation prénatale.

Sont considérées comme « à risque élevé » :

- selon l'OMS : les femmes âgées (sans précision), les femmes avec antécédents d'intolérance glucidique ou d'enfants macrosomes (critères non précisés), les femmes appartenant à des groupes ethniques à risque (sans précision) et les femmes avec une glycémie anormale (sans précision) ;
- selon le CNGOF : les femmes avec des antécédents personnels de diabète gestationnel ou des antécédents familiaux de diabète, les femmes obèses (critères non précisés), les femmes âgées de plus de 35 ans, les femmes avec des antécédents obstétricaux de pré-éclampsie, de mort *in utero*, de macrosomie (critères non précisés) ou de malformation (sans précision) ;
- selon l'Alfediam : les femmes obèses (IMC ≥ 27 kg/m²), les femmes avec des antécédents de diabète gestationnel ou des antécédents familiaux de diabète, des antécédents obstétricaux de mort *in utero* ou de macrosomie.

Chez ces femmes à risque élevé, si le diagnostic précoce de diabète gestationnel est négatif, l'examen doit être renouvelé au terme de 24 à 28 semaines de grossesse (11,12).

L'*Australian Diabetes in Pregnancy Society* (ADIPS) recommande un dépistage systématique chez les femmes entre la 26^e et la 28^e semaine de grossesse par un test de charge en glucose à 50 ou 75 g mais la possibilité d'un dépistage ciblé chez les femmes à risque reste ouverte (9). Des études prospectives sont recommandées pour établir l'intérêt du dépistage systématique.

Les recommandations écossaises et anglaises (8,57) préconisent un dépistage systématique du diabète gestationnel par la réalisation d'une glycémie à jeun ou post-prandiale lors de la première consultation anténatale (et à la 28^e semaine de gestation) et la réalisation d'une mesure de la glycosurie à chaque visite. La présence d'une glycosurie doit conduire à la réalisation d'une mesure de la glycémie plasmatique. Seules les femmes présentant une glycémie anormale à la déclaration ou lors du suivi de la grossesse (glycémie à jeun ou 2 heures après un repas $\geq 5,5$ mmol/l (1,0 g/l), ou glycémie $\geq 7,0$ mmol/l (1,26 g/l) dans les 2 heures suivant un repas) doivent bénéficier d'un test diagnostique.

IV.1.2. Les recommandations pour un dépistage ciblé

L'*American Diabetes Association* (ADA) (13), la 4^e conférence internationale sur le diabète gestationnel (14), la *Canadian Medical Association* (CMA) (10) et l'*American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) (7) ne recommandent pas de dépistage systématique au terme de 24 à 28 semaines de grossesse. Le dépistage n'est pas recommandé chez les femmes à « faible risque », c'est-à-dire les femmes :

- âgées de moins de 25 ans ;
- de poids normal avant la grossesse (non précisé sauf pour l'ACOG : IMC < 25 kg/m²) ;
- appartenant à un groupe ethnique à faible risque (femmes caucasiennes pour le CMA) ou n'appartenant pas à un groupe ethnique à « risque élevé » (non précisé sauf pour l'ACOG et les recommandations issues de la 4^e conférence internationale : femmes hispaniques, africaines, indiennes d'Amérique, natives du Sud-Est asiatique, originaires des îles du Pacifique, aborigènes d'Australie) ;
- sans antécédent personnel d'intolérance au glucose (ou de diabète pour le CMA) ;
- sans antécédents familiaux de diabète ;
- sans antécédent obstétrical notable (non précisé sauf la macrosomie exclusivement pour le CMA).

L'ACOG préconise par ailleurs de définir les groupes à faible risque ou à risque élevé au sein de chaque population selon la fréquence du diabète de type 2, car la prévalence du diabète gestationnel dans une population serait directement proportionnelle à la prévalence du diabète de type 2 (7).

L'ADA et les recommandations issues de la 4^e conférence internationale sur le diabète gestationnel préconisent également un dépistage le plus précoce possible, par un test de charge en glucose à 50 ou 75 g chez les femmes à « risque élevé », c'est-à-dire chez les femmes obèses (critères non précisés), ayant des antécédents de diabète gestationnel, des antécédents familiaux de diabète ou une glycosurie. En cas de dépistage négatif chez ces femmes, l'examen doit être renouvelé entre la 24^e et la 28^e semaine de grossesse.

Les recommandations de l'ADA sont issues du comité expert sur le diagnostic et la classification du diabète (15) qui depuis 1997 conseille ce dépistage orienté. Elles concordent avec celles de la 4^e conférence internationale sur le diabète gestationnel (14) alors que les trois conférences précédentes, en 1980, 1985 et 1991, recommandaient un dépistage universel (58). Les raisons de ce changement de politique ne sont pas explicites : « le rapport coût/efficacité n'est peut-être pas satisfaisant chez les femmes à faible risque » (14).

IV.1.3. Absence de recommandations concernant le dépistage

L'*US Preventive Task Force* (16, 23) en 2003 conclut que la qualité de la littérature existante est insuffisante pour proposer des recommandations pour ou contre le dépistage systématique ou ciblé du diabète gestationnel.

IV.2. Les populations à risque de diabète gestationnel : analyse bibliographique

Les études analysées sont des études prospectives basées sur un dépistage systématique du diabète gestationnel dans des populations de femmes enceintes. La fréquence des facteurs de risque chez les femmes ayant un diabète gestationnel permet d'estimer le nombre de femmes qui n'auraient pas été diagnostiquées par un dépistage ciblé (nombre de faux négatifs). Les méthodes ainsi que les seuils

diagnostiques utilisés varient selon les études. Les facteurs de risque étudiés sont ceux reportés dans les études, l'étude des facteurs de risque du diabète gestationnel ne faisant pas partie du champ de ce travail.

IV.2.1. Études ciblées sur un facteur de risque

La comparaison des études sur l'évaluation de l'efficacité d'un diagnostic ciblé à partir d'un seul facteur de risque n'est pas évidente car d'une part la définition d'un même facteur peut varier d'une étude à l'autre et d'autre part sa prévalence varie selon les populations étudiées.

— L'âge

L'âge maternel est un facteur de risque de diabète gestationnel (40,43). L'accroissement du risque est probablement linéaire et le seuil utilisé pour définir les femmes à risque varie selon les études entre 25 et 40 ans (cf. *tableau 6*).

Dans une cohorte de 18 504 femmes enceintes, d'origine caucasienne à 92 % (42) :

- si le diagnostic de diabète gestationnel n'avait été réalisé que chez les femmes de plus de 25 ans :
 - 17,8 % (n = 3 294) des tests de dépistage (O'Sullivan à 50 g de glucose) auraient été « économisés »,
 - 9,6 % (n = 54) des diabètes gestationnels (définis selon les critères NDDG) n'auraient pas été diagnostiqués ;
- si la limite d'âge pour le diagnostic avait été fixée à 30 ans :
 - 48,8 % (n = 9 030) des tests de dépistage n'auraient pas été réalisés,
 - 34,2 % (193 cas) des diabètes gestationnels n'auraient pas été diagnostiqués.

Dans cette étude, l'âge maternel apparaît comme le facteur de risque le plus prédictif de diabète gestationnel, comme chez O'Sullivan (59), ce qui n'est pas le cas dans la cohorte du *Toronto Tri-hospital Gestational Diabetes Project* (40) (cf. *tableau 6*) ni dans la cohorte de la *Nurses Health Study II* (43), qui avaient utilisé 30 ans comme seuil de risque pour l'âge. Coustan (60) a montré au sein d'une cohorte de 6 214 grossesses que le coût d'un cas de diabète gestationnel diagnostiqué, défini après HGPO 100 g selon les critères NDDG, n'était pas modifié si la limite d'âge du dépistage universel était fixée à 25 plutôt qu'à 30 ans mais que la sensibilité du diagnostic augmentait de 65 à 85 %, ce qui représentait 4 cas de diabète gestationnel diagnostiqués en plus pour 1 000 femmes.

— L'ethnie

Les groupes à risque rapportés dans la littérature sont les ethnies d'origine asiatique, hispanique, africaine, indienne d'Amérique, et des îles du Pacifique, (40,43,61). L'appartenance à un groupe ethnique à risque n'est étudiée dans la littérature que combinée à d'autres facteurs pour définir une catégorie de femmes à faible risque de diabète gestationnel. Toutefois, dans une cohorte multi-ethnique de 200 femmes présentant un diabète gestationnel (défini après HGPO 100 g selon les critères du NDDG), il a été montré que la prise en compte de l'origine ethnique en plus de l'âge (< 25 ans), du statut pondéral (IMC < 27 kg/m²) et de l'absence d'antécédents familiaux de diabète de type 2 ne modifiait pas le nombre de cas de diabète gestationnel non diagnostiqués (3,5 %) (62). Ceci est peut-être explicable par l'existence d'interactions entre l'ethnie et les autres facteurs de risque. Il a ainsi été montré dans une étude comparant les facteurs de risque de diabète gestationnel, défini après HGPO 100 g selon les critères du NDDG, de 402 Indiennes Cree à ceux de 7 718 femmes canadiennes, que l'ethnie n'était pas un facteur associé au diabète gestationnel chez les femmes de poids normal (≤ 77 kg) avant la grossesse (OR = 1,42 - IC 95 % = [0,67 - 2,71]) alors que l'association était significative chez les femmes obèses (OR = 2,25 - IC 95 % = [1,32 - 3,80]) (61).

— *L'obésité ou la surcharge pondérale*

L'obésité ou le surpoids avant la grossesse sont identifiés comme facteurs de risque de diabète gestationnel (40,43,61) mais la valeur seuil d'indice de masse corporelle ou de poids est très variable voire non précisée selon les études. Dans la cohorte de la *Nurses Health Study II* (43), constituée de 14 613 femmes, l'IMC avant la grossesse était le facteur de risque le plus prédictif de diabète gestationnel (critères non précisés), avec une augmentation progressive du risque pour un indice supérieur à 25 kg/m² :

- RR ajusté³ = 2,13 ; IC 95 % = [1,65 – 2,74] pour les femmes dont l'IMC pré-gestationnel est compris entre 25 et 30 kg/m² par rapport aux femmes dont l'IMC pré-gestationnel est < 20 kg/m² ;
- RR ajusté³ = 2,90 ; IC 95 % = [2,15 – 3,91] pour les femmes dont l'IMC pré-gestationnel est ≥ 30 kg/m² par rapport aux femmes dont l'IMC pré-gestationnel est < 20 kg/m².

Cette augmentation progressive du risque avec l'IMC est confirmée par les données de la cohorte du *Toronto Tri-hospital Gestational Diabetes Project* (40) (cf. *tableau 6*). Cependant, dans une cohorte de 18 504 femmes enceintes, d'origine caucasienne à 92 % (42), si le diagnostic de diabète gestationnel n'avait été réalisé que chez les femmes avec un IMC ≥ 25 kg/m², 77 % des tests de dépistage (O'Sullivan à 50 g de glucose) auraient été économisés mais 42 % (n = 237) des diabètes gestationnels (définis selon les critères NDDG) n'auraient pas été diagnostiqués.

— *Les antécédents obstétricaux*

Un « antécédent obstétrical notable » (40,42,63) est également considéré comme un facteur de risque mais la liste exhaustive de ce qui est regroupé sous le terme « antécédents » est rarement produite. Un antécédent d'hypertension artérielle gravidique, de diabète gestationnel, de macrosomie, de décès *in utero* ou néonatal inexpliqué ou de malformation majeure sont les antécédents les plus souvent retenus sous cette dénomination (cf. *tableau 6*).

Dans une cohorte de 18 504 femmes enceintes (42), les valeurs prédictives de diabète gestationnel (défini après HGPO 100 g selon les critères NDDG) étaient :

- de 6,1 % pour les antécédents de macrosomie, définie par un poids de naissance supérieur à 4 000 g ;
- de 16,1 % pour les antécédents de décès fœtal inexpliqué ;
- de 28 % pour les antécédents de diabète gestationnel.

³ Risque relatif ajusté sur l'âge, les antécédents familiaux de diabète au premier degré, la parité, le groupe ethnique et le niveau d'activité physique prégravidique.

Tableau 6. Etudes sur la fréquence des diabètes gestationnels avec facteurs de risque, dans des populations de femmes ayant bénéficié d'un dépistage systématique.

Études	Nombre de femmes incluses (nombre de DG) Critères diagnostiques	Facteurs de risque considérés	% de DG avec facteurs de risque
O'Sullivan <i>et al.</i> (1973) (59)	752 (19 DG) HGPO 100 g Critères de O'Sullivan et Mahan*	ATCD familial de diabète, ATCD de macrosomie (poids de naissance > 4 500 g), ATCD lors de 2 grossesses antérieures de fausse couche, décès néonatal, malformation majeure, prématurité, prise de poids excessive, HTA, protéinurie	53 %
Lavin (1985) (64)	2 077 (30 DG) HGPO 100 g Critères NDDG*	ATCD familial de diabète, ATCD de DG, ATCD de macrosomie (poids de naissance > 4 000 g), décès néonatal, intra-utérin ou fausse couche inexplicée, ATCD de malformation majeure, obésité, glycosurie, vaginite, macrosomie (non définie) ou hydramnios au cours de la grossesse en cours	47 %
Marquette <i>et al.</i> (1985) (65)	434 (12 DG) HGPO 100 g Critères NDDG*	Obésité (+ 20 % par rapport au poids idéal), prise de poids excessive, ATCD familial de diabète, glycosurie (mesurée à 2 reprises), ATCD de décès néonatal ou intra-utérin, ATCD de macrosomie (poids de naissance > 4 000 g), ATCD de malformation majeure, ATCD de 3 fausses couches consécutives	50 %
Sacks <i>et al.</i> (1987) (41)	4 116 (138 DG) HGPO 100 g Critères NDDG*	ATCD familial de diabète, ATCD de macrosomie, obésité, ATCD de malformation majeure, décès néonatal ou intra-utérin inexplicés	72 %
		Les mêmes + âge > 25 ans	97 %
Coustan <i>et al.</i> (1989) (60)	6 214 (125 DG) HGPO 100 g Critères NDDG*	ATCD familial de diabète, ATCD de DG, ATCD de macrosomie (> 4 500 g), obésité (poids > 85 ^e percentile en tenant compte de la taille), ATCD de décès néonatal ou intra-utérin	56 %
Weeks <i>et al.</i> (1994) (38)	NP (106 DG) HGPO 100 g Critères NDDG*	ATCD familial de diabète, ATCD de DG, ATCD de macrosomie (> 4 000 g), ATCD de décès néonatal, ATCD de malformation, glycosurie, obésité (> 80 kg)	57 %
		Les mêmes + âge > 29 ans	77 %

DG : diabète gestationnel, ATCD : antécédent(s), HTA : hypertension artérielle, IMC : indice de masse corporelle ;
* cf. tableau 1.

Tableau 6 (fin). Études sur la fréquence des diabètes gestationnels avec facteurs de risque, dans des populations de femmes ayant bénéficié d'un dépistage systématique.

Études	Nombre de femmes incluses (nombre de DG) Critères diagnostiques	Facteurs de risque considérés	% de DG avec facteurs de risque
Moses <i>et al.</i> (1995) (66)	1 185 (79 DG) HGPO 75 g Critères ADIPS**	Âge > 30 ans, obésité (IMC \geq 30 kg/m ²), ATCD familial de diabète	61 %
Naylor <i>et al.</i> (1997) (40)	1 571 (69 DG) HGPO 100 g Critères NDDG*	Score total (cf. <i>tableau 7</i>) \geq 2	93 %
Corrado <i>et al.</i> (1999) (67)	1 000 (34 DG) HGPO 100 g Critères NDDG*	ATCD familial de diabète, ATCD de DG, ATCD de macrosomie (> 4 000 g), obésité (IMC \geq 27 kg/m ²), ATCD de décès intra-utérin, HTA, pré-éclampsie, hydramnios, placenta praevia	73 %
	1 000 (46 DG) HGPO 100 g Critères de Carpenter et Coustan*	ATCD familial de diabète, ATCD de DG, ATCD de macrosomie (> 4 000 g), obésité (IMC \geq 27 kg/m ²), ATCD de décès intra-utérin, HTA, pré-éclampsie, hydramnios, placenta praevia	72 %
Danilenko-Dixon <i>et al.</i> (1999) (42)	18 504 (564 DG) HGPO 100 g Critères NDDG*	Âge \geq 25 ans, obésité (IMC \geq 27 kg/m ²), ATCD familial de diabète, groupe ethnique à risque (non caucasienne ou hispanique)	97 %
Jimenez-Moleon <i>et al.</i> (2000) (63)	1 961 (64 DG) HGPO 100 g Critères NDDG*	Âge \geq 30 ans, obésité (IMC \geq 27 kg/m ²), ATCD familial de diabète, ATCD de DG, ATCD de macrosomie (poids de naissance > 4 000 g ou > 95 ^e percentile pour l'âge), ATCD d'HTA, HTA gravidique, ATCD de malformation, ATCD de décès néonatal, hydramnios, glycosurie	89 %
Griffin <i>et al.</i> (2000) (33)	3 120 (62 DG) HGPO 100 g Critères NDDG*	ATCD familial de diabète ou de DG, poids > 100 kg, ATCD de macrosomie (poids de naissance > 4 500 g), décès néonatal ou intra-utérin inexplicé, ATCD de malformation majeure, glycosurie, macrosomie ou hydramnios pendant la grossesse en cours	48 %

DG : diabète gestationnel, ATCD : antécédent(s), HTA : hypertension artérielle, IMC : indice de masse corporelle ;
* cf. *tableau 1*, ** cf. *tableau 2*.

IV.2.2. Études ciblées sur plusieurs facteurs de risque

Dans le *tableau 6* sont résumées les études qui ont évalué, chez les femmes ayant un diabète gestationnel découvert à l'issue d'un dépistage systématique, la proportion de femmes ayant un ou plusieurs facteurs de risque et qui auraient donc été également dépistées par un diagnostic ciblé. Ces études montrent qu'environ un tiers à la moitié des diabètes gestationnels ne seraient pas diagnostiqués par un dépistage ciblé sauf si un score de risque plus complexe était utilisé (40).

L'idée d'utiliser un score de risque vient du fait que la probabilité de survenue d'un diabète gestationnel augmenterait avec le nombre de facteurs de risque (41,63). Dans une étude rétrospective chez 4 116 femmes californiennes, la probabilité de diabète gestationnel variait de 0,4 % chez les femmes non obèses, âgées de 15 à 19 ans, sans antécédent familial de diabète, à 34,7 % chez les femmes obèses âgées de 40 à 44 ans, avec un antécédent familial de diabète (41).

Dans la cohorte du *Toronto Tri-hospital Gestational Diabetes Project* constituée de 1 560 femmes, une échelle de risque (cf. *tableau 7*) a été construite à partir des facteurs de risque indépendants identifiés dans l'étude sur les troubles de la tolérance glucidique pendant la grossesse (définis par au moins une valeur anormale après HGPO 100 g selon les critères de Carpenter et Coustan). Le poids de chaque facteur de risque dans le calcul du score total était égal à son OR ajusté estimant le risque de survenue de diabète gestationnel. Le niveau de risque total correspondait à la somme des scores pour chaque facteur de risque. Cette échelle a ensuite été appliquée sur une autre cohorte de 1 571 femmes enceintes et il était proposé d'évaluer la stratégie de ne pas dépister les femmes à faible niveau de risque total (niveau égal à 0 ou 1). Dans cette population de femmes canadiennes chez qui l'incidence du diabète gestationnel était faible (3,5 %), la stratégie permettait d'éviter 34,6 % des tests de dépistage (O'Sullivan) et méconnaissait 7,3 % des diabètes gestationnels (définis après HGPO 100 g selon les critères NDDG) (40).

Tableau 7. Échelle de risque pour le dépistage du diabète gestationnel proposée par Naylor *et al.*, 1997 (40).

Facteur de risque de diabète gestationnel		Odd ratio [IC 95 %]	p	Score
Âge	≤ 30 ans	-	-	0
	31-34 ans	1,0 [0,7 - 1,5]	0,95	1
	≥ 35 ans	1,6 [1,1 - 2,5]	0,02	2
Indice de masse corporelle	≤ 22 kg/m ²	-	-	0
	22,1-25 kg/m ²	1,8 [1,1 - 2,7]	0,01	2
	≥ 25,1 kg/m ²	3,2 [2,1 - 4,8]	< 0,001	3
Origine ethnique	Caucasienne	-	-	0
	Afro-américaine	0,7 [0,3 - 1,7]	0,44	0
	Asiatique	4,8 [3,0 - 7,6]	< 0,001	5
	Autre	1,6 [0,7 - 3,5]	0,24	2

IV.3. Discussion

Un dépistage est pertinent lorsqu'il concourt à améliorer la morbidité et la mortalité d'une population. Cette pertinence est jugée en fonction de critères en rapport avec la nature de l'affection à dépister, les qualités du test de dépistage utilisé, le diagnostic, le traitement de l'affection dépistée ainsi que l'efficacité et la sécurité, les implications économiques, l'organisation et l'évaluation du dépistage (68).

IV.3.1. Bénéfices et risques du dépistage

— Bénéfices

Pour le diabète gestationnel, 3 types de bénéfices peuvent être envisagés : pour le nouveau-né, pour la mère au cours de la grossesse et pour la mère et l'enfant à distance de la grossesse.

En ce qui concerne les macrosomies et leurs complications, maternelles et/ou fœtales, 2 revues systématiques de la littérature réalisées par l'agence britannique *Health Technology Assessment* en 2002 (47) et par l'*US Task Force* en 2003 (23) concluent qu'il n'existe pas de preuves issues d'essais cliniques randomisés permettant de conclure à l'efficacité d'un programme de dépistage systématique pour réduire la morbidité et la mortalité liées au diabète gestationnel. D'après 2 revues récentes de la *Cochrane Library* l'efficacité du traitement (diététique ± insuline ou hypoglycémifiants oraux) n'a pas fait la preuve de son efficacité chez les femmes présentant une intolérance au glucose⁴ pour réduire les taux de césariennes, les taux d'admission en unité de soins intensifs néonataux et les taux de macrosomies (définies par un poids de naissance > 90^e percentile pour l'âge gestationnel). En revanche la prise en charge médicale serait efficace pour réduire le risque d'hypoglycémie néonatale (RR = 0,25 ; IC 95 % = [0,07 – 0,86]) (69,70). L'*US Task Force* distingue également 2 groupes de femmes en fonction du degré d'hyperglycémie. Le traitement par insuline serait efficace pour réduire l'incidence de la macrosomie fœtale chez les femmes dont la glycémie est la plus haute. L'effet du traitement n'est en revanche pas démontré en ce qui concerne les autres événements materno-fœtaux (traumatismes néonataux et taux de césariennes) et il n'existe pas de preuve de l'efficacité d'un traitement chez les femmes avec une hyperglycémie modérée (23). Un essai récent (étude australienne ACHOIS détaillée dans l'annexe 2), bien que présentant des biais, pourrait conduire à tempérer ces conclusions si les résultats sont confirmés : la prise en charge associant diététique, contrôle glycémique ± insuline serait efficace pour réduire la morbi-mortalité périnatale chez les femmes ayant un diabète gestationnel « modéré » (71).

Il faut souligner qu'il n'y a pas d'études prospectives publiées sur le risque materno-fœtal comparant le devenir des femmes avec une glycémie à jeun pathologique par rapport aux femmes ayant une réponse glycémique anormale après test de charge en glucose (mais une glycémie à jeun normale) et celles n'ayant pas de diabète gestationnel.

HTA gravidique et pré-éclampsie sont plus fréquentes chez les femmes ayant un diabète gestationnel. Les données de la littérature ne permettent pas de conclure sur l'existence d'un lien de causalité. En revanche, l'analyse des études contrôlées suggère la prépondérance d'un terrain commun qui pourrait expliquer cette association statistique. Aucune étude n'a permis d'évaluer l'efficacité de la prise en charge du diabète gestationnel pour réduire l'hypertension gravidique et ses complications, et inversement.

En ce qui concerne l'association entre diabète gestationnel et survenue d'un diabète à distance de la grossesse, un rapport de l'Anaes (72) sur les principes de dépistage du diabète de type 2 conclut que le diabète gestationnel peut être considéré comme un marqueur du risque de diabète de type 2. En revanche, l'incidence réelle du

⁴ Les auteurs de la revue différencient en effet diabète gestationnel (défini par une glycémie à jeun ≥ 7 mmol/l ou une glycémie ≥ 11 mmol/l 2 heures après HGPO à 75 g OU une glycémie à jeun $\geq 1,05$, $\geq 1,90$ à 1 heure, $\geq 1,65$ à 2 heures et $\geq 1,45$ g/l à 3 heures après HGPO 100 g) et intolérance au glucose (définie par une glycémie comprise entre 7,8 et 11 mmol/l 2 heures après HGPO 75 g). Une valeur anormale après HGPO 100 g classe la femme dans le groupe des intolérants au glucose.

diabète post-gestationnel reste inconnue. D'après une revue systématique de la littérature, sur 28 études retenues sur une période de 35 ans (1965-2001), l'incidence du diabète de type 2 chez des femmes ayant eu un diabète gestationnel varie de 2,6 % à 70 % selon les études, les critères diagnostiques utilisés pour définir la maladie, et la durée de suivi des femmes en *post-partum* (de 6 semaines à 28 ans). Un accroissement de la glycémie à jeun au cours de la grossesse serait le facteur le plus prédictif de diabète à distance de la grossesse (73) mais la place de l'IMC maternel reste à définir dans cet excès de risque.

Un accroissement des risques de trouble de la tolérance glucidique, de diabète et d'obésité chez les enfants de mère ayant eu un diabète gestationnel est souvent évoqué dans la littérature. Selon l'analyse systématique de la littérature réalisée en 2003 par l'*US Task Force*, aucune étude correctement menée et suffisamment longue ne permet d'étayer cette hypothèse. L'existence d'une obésité parentale serait en revanche un facteur de risque (23).

— *Risques*

Les effets secondaires délétères liés au dépistage et au diagnostic de diabète gestationnel sont également à considérer mais leur impact est difficile à quantifier. Selon les revues récentes de la littérature, le diagnostic de diabète gestationnel serait responsable d'anxiété, d'un accroissement du nombre de consultations et d'exams complémentaires, et pourrait être associé à un accroissement des taux de césariennes même en l'absence de macrosomie fœtale (23). Par ailleurs, une prise en charge trop large afin de prévenir la survenue de macrosomie pourrait conduire à des risques d'hypoglycémie maternelle et fœtale ainsi qu'à une réduction excessive du poids de naissance (23) et un accroissement du taux de déclenchement et du passage en réanimation néonatale des nouveau-nés (71).

Un dépistage ciblé permettrait théoriquement de réduire la fréquence de ces effets secondaires.

IV.3.2. Dépistage systématique *versus* dépistage ciblé

Le choix entre dépistage universel ou ciblé dépend en partie du nombre de tests inutiles dans le cas d'un dépistage universel (nombre de faux positifs) et du nombre de diabètes gestationnels non diagnostiqués dans le cas d'un diagnostic ciblé sur les facteurs de risque (nombre de faux négatifs).

— *Les faux négatifs*

D'après les études analysées la proportion de femmes ayant un diabète gestationnel qui ne serait pas diagnostiqué par un dépistage ciblé pourrait être élevée, jusqu'à 50 % selon les séries. Une étude publiée en 2000 montrait que lorsque les différentes recommandations concernant le dépistage ou le diagnostic du diabète gestationnel publiées entre 1990 et 1998 étaient appliquées à une cohorte de 1 446 femmes européennes enceintes, la proportion de femmes à tester variait entre 20 et 100 %, selon les facteurs de risque retenus (74). Une autre étude réalisée sur une population de 25 118 femmes nord-américaines ayant accouché entre 1987 et 1997 montrait que la prévalence des facteurs de risque en population était élevée : 10,5 à 11,1 % des femmes n'avaient aucun facteur de risque (âge inférieur à 25 ans, origine caucasienne, IMC avant la grossesse < 27 kg/m² et absence d'antécédent familial de diabète). Il s'agit de l'estimation maximale de la proportion de femmes qui n'auraient pas bénéficié d'un dépistage selon les recommandations de l'ADA (62). Dans cette même population, 4 % des femmes avec un diabète gestationnel (défini après HGPO 100 g selon les critères NDDG) présentaient l'ensemble des caractéristiques les classant à risque faible et n'auraient donc pas été dépistées. Dans une étude similaire de la *Mayo Clinic* réalisée chez 18 504 femmes ayant bénéficié d'un test de O'Sullivan, 3 % des diabètes gestationnels n'auraient pas été

dépistés et 9,9 % des femmes auraient été exemptées du dépistage (42). Enfin, une étude australienne rapporte que 15 % des femmes n'auraient pas réalisé de dépistage par une politique de dépistage ciblé mais que 6,8 % des diabètes gestationnels (définis par une HGPO 75 g selon les critères de l'ADIPS 1998 - cf. *annexe 1*) n'auraient pas été diagnostiqués (30), bien que la prévalence du diabète gestationnel soit faible (2,8 %) chez les femmes identifiées à faible risque.

Dans le cadre d'une discussion sur un dépistage ciblé, il est également intéressant de s'interroger sur la morbidité périnatale des femmes présentant un diabète gestationnel et pas de facteurs de risque. Avec un diagnostic ciblé, tous les diabètes gestationnels ne sont pas diagnostiqués, mais les non-diagnostiqués sont peut-être aussi les moins compliqués.

En effet, les femmes avec un diabète de type 2 méconnu avant la grossesse et diagnostiqué au cours de celle-ci sont susceptibles de présenter des facteurs de risque mais sont également les plus à risque de complications périnatales (29), compte tenu de la précocité de l'hyperglycémie. De plus, puisque certains facteurs de risque de diabète gestationnel sont également des facteurs de risque indépendants de macrosomie, la macrosomie devrait en théorie être plus fréquente en présence de ces facteurs de risque, ce qui est le cas pour la surcharge pondérale, l'obésité maternelle ou la prise de poids pendant la grossesse.

Une étude écologique canadienne a observé l'influence d'un dépistage universel, recommandé en 1985 par la 2^e conférence internationale sur le diabète gestationnel, sur la fréquence du diabète gestationnel et de ses complications. Entre 1984 et 1996, la prévalence ajustée sur l'âge du diabète gestationnel avait augmenté de 0,3 % à 2,7 %, en rapport avec la pratique d'un dépistage systématique. Toutefois, les risques relatifs de complications (césarienne, pré-éclampsie, hydramnios, infection du liquide amniotique) associés au diabète gestationnel étaient inférieurs en 1996 par rapport à 1984, suggérant que les cas diagnostiqués par le dépistage universel étaient moins compliqués. De plus, cette étude comparait deux régions canadiennes avec des pratiques de dépistage de diabète gestationnel différentes : dépistage universel dans l'une des régions *versus* diagnostic ciblé dans l'autre, et a montré que si les prévalences ajustées sur l'âge de diabète gestationnel différaient entre les 2 régions, 2,2 % *versus* 1 %, en revanche il n'existait pas de différence pour la fréquence des complications (macrosomie, césarienne, pré-éclampsie, hydramnios, infection du liquide amniotique), ce qui suggérait que les diabètes gestationnels sans facteurs de risque étaient moins compliqués que ceux avec facteurs de risque (75).

Une étude nord-américaine prospective chez 106 femmes présentant un diabète gestationnel (défini après HGPO 100 g - critères NDDG) ne mettait pas en évidence de différence pour la nécessité d'une insulinothérapie ni pour les risques de macrosomie ou de césarienne ou de dystocie de l'épaule, selon la présence ou non de facteurs de risque de diabète gestationnel (38). La fréquence des complications périnatales était cependant plus élevée, même en l'absence de facteurs de risque de diabète gestationnel, chez les femmes qui avaient un diabète gestationnel que chez les témoins :

- % de césariennes :
 - chez les témoins (n = 106) : 15 % (groupe de référence) ;
 - chez les femmes ayant un diabète gestationnel sans facteur de risque associé (n = 46) : 35 % (OR = 3,0 ; IC 95 % = [1,2 – 7,3]) ;
 - chez les femmes ayant un diabète gestationnel avec facteur de risque associé (n = 60) : 38 % (OR = 3,5 ; IC 95 % = [1,6 – 7,9]).

- % de macrosomies (définie par un poids de naissance > 4 000 g) :
 - chez les témoins (n = 106) : 11 % (groupe de référence) ;
 - chez les femmes ayant un diabète gestationnel sans facteur de risque associé (n = 46) : 18 % (OR = 1,8 ; IC 95 % = [0,6 – 5,4]) ;
 - chez les femmes ayant un diabète gestationnel avec facteur de risque associé (n = 60) : 33 % (OR = 4,3 ; IC 95 % = [1,8 – 10,7]).
- % de dystocies de l'épaule :
 - chez les témoins (n = 106) : 2 % (groupe de référence) ;
 - chez les femmes ayant un diabète gestationnel sans facteur de risque associé (n = 46) : 13 % (OR = 7,8 ; IC 95 % = [1,3 – 58,6]) ;
 - chez les femmes ayant un diabète gestationnel avec facteur de risque associé (n = 60) : 7 % (OR = 3,9 ; IC 95 % = [0,6 – 3,4]).

Une étude rétrospective australienne (n = 2 907) s'est intéressée au sous-groupe des 655 femmes ayant un diabète gestationnel (défini après HGPO 75 g - critères de l'ADIPS), traitées par diététique ou insuline. Dans le groupe des 49 femmes à faible risque (origine caucasienne, âge < 25 ans et IMC < 25 kg/m²), la proportion de césariennes était plus basse (2 %) que chez les autres (12,4 %) mais certains facteurs de risque de césarienne, en particulier la parité et un utérus cicatriciel, n'étaient pas pris en compte. La fréquence de la macrosomie (définie par un poids de naissance ≥ 90^e percentile pour l'âge gestationnel) était significativement plus élevée dans le groupe à « haut risque » (12,0 % *versus* 4,4 %) mais la fréquence de l'HTA gravidique n'était pas différente dans les 2 groupes (9,4 % et 6,1 %). Il n'existait pas de différence entre les deux groupes pour les glycémies moyennes mesurées 2 h après HGPO 75 g (9,1 ± 1,3 mmol/l *versus* 9,0 ± 1,5 mmol/l), ni pour la proportion de femmes ayant nécessité une insulinothérapie (19,8 % *versus* 16,3 %) (30).

— Les faux positifs

Le nombre de faux négatifs augmente avec un dépistage ciblé. Inversement, le nombre de faux positifs est plus élevé avec un dépistage systématique. Le taux de faux positifs (nombre de faux positifs parmi les femmes ayant un dépistage positif) avec un dépistage systématique est très élevé, de plus de 80 % (23,40,63,76). Avec un dépistage systématique, théoriquement 100 % des femmes ayant un diabète gestationnel peuvent être identifiées en fonction du seuil de dépistage utilisé. Mais il faut aussi tenir compte que ce calcul de faux positifs/faux négatifs est réalisé à partir du résultat au test de référence diagnostique (HGPO 100 g) qui est loin de présenter les caractéristiques idéales attendues d'un examen de référence *gold standard* (cf. chapitre I.4).

IV.3.3. Conclusions des travaux internationaux sur le dépistage

Deux rapports internationaux récents basés sur une analyse systématique de la littérature incluant l'évaluation de la prise en charge ont été identifiés.

D'après un rapport d'évaluation technologique britannique publié en 2002 et basé sur une revue systématique de la littérature, le dépistage du diabète gestationnel ne satisfait que partiellement aux 19 critères du *National Screening Committee* dérivés des critères OMS pour l'évaluation des programmes de prévention (47). Ce rapport préconise un dépistage très sélectif du diabète gestationnel sur l'âge et la présence d'une surcharge pondérale. Comme le rapport issu de l'*US task Force*, également basé sur une revue systématique de la littérature, les auteurs considèrent que le niveau de preuve des études publiées est insuffisant pour conclure à l'efficacité d'un dépistage systématique pour diminuer la morbidité et la mortalité liées au diabète gestationnel.

V. MÉTHODES DIAGNOSTIQUES

Il n'existe pas de méthode diagnostique de référence (*gold standard*) pour le diabète gestationnel. La méthode de référence traditionnellement retenue, l'HGPO 100 g, s'est imposée historiquement sans que ne soit établie *a priori* l'association entre un test anormal et la survenue de complications périnatales.

V.1. Les charges orales en glucose : stratégie en 1 temps (HGPO 75 g)

V.1.1. Recommandations

L'OMS recommande pour le diagnostic du diabète gestationnel l'utilisation d'un test de charge orale en glucose « standard », c'est-à-dire à 75 g, soit le même test de charge orale en glucose que celui utilisé en dehors de la grossesse lorsqu'un test de charge est nécessaire (6).

Certaines recommandations proposent son utilisation en remplacement ou en alternative de la stratégie diagnostique en deux temps (cf. *annexe 1*).

Les arguments en faveur de cette stratégie sont la réduction du délai du diagnostic, une meilleure tolérance (moins de nausées car moins de glucose ingéré), un coût moindre (moins de mesures) et la simplicité des critères qui favorise leur mémorisation. De plus, avec une telle stratégie, moins de femmes seraient susceptibles d'échapper au diagnostic : une étude a montré qu'avec une stratégie diagnostique en deux temps, 30 % des femmes avec un test de O'Sullivan pathologique ne réalisaient pas le test de charge à 100 g de glucose (77).

V.1.2. HGPO 75 g : méthodologie

— *Méthodologie OMS (6)*

Le test doit être réalisé le matin, après un jeûne nocturne de 8 à 14 heures, pendant lequel uniquement de l'eau peut être consommée. L'alimentation dans les 3 jours qui précèdent le test ne doit pas être limitée et doit comporter au moins 150 g de glucides par jour. L'activité physique doit être habituelle. Après un prélèvement à jeun, le sujet doit absorber 75 g de glucose anhydrique (ou 82,5 g de glucose monohydraté) dans 250 à 300 ml d'eau en moins de 5 minutes. La glycémie est mesurée à jeun et 2 heures après le début du test. Il n'est pas autorisé de fumer pendant le test.

Si la glycémie ne peut pas être mesurée tout de suite, le sang doit être collecté dans un tube contenant du fluorure de sodium (6 mg par ml de sang prélevé) et centrifugé immédiatement. Le plasma doit être conservé au froid (6). À température ambiante, la glycolyse peut en effet entraîner une baisse de la glycémie de près de 0,4 mmol/l au cours de la première heure (78).

— *Place de la glycémie capillaire*

Deux études prospectives européennes (79,80) et une nord-américaine (19) ont montré une augmentation progressive des glycémies avec l'âge gestationnel 1 et 2 heures après HGPO 75 g.

Dans une étude cas-témoins (recrutement prospectif), les glycémies capillaires à 1 et à 2 heures après charge de 100 g de glucose étaient supérieures à celles observées après charge de 75 g chez les femmes indemnes de diabète gestationnel. La glycémie capillaire à 2 heures après charge de 100 g de glucose était plus élevée (de 0,16 g/l soit 0,09 mmol/l) que celle observée après charge de 75 g chez les femmes

avec un diabète gestationnel (défini par une glycémie capillaire $\geq 1,60$ g/l après HGPO 75 g) (81).

V.1.3. HGPO 75 g : quelles valeurs seuils ?

Les valeurs seuils de cette charge en glucose pour le diagnostic de diabète gestationnel ont été définies de manière arbitraire pendant la grossesse, en particulier sans lien préalablement démontré avec la morbidité périnatale.

— Les recommandations internationales

Comme cela est résumé dans le *tableau 8*, les critères diagnostiques de diabète gestationnel, après HGPO 75 g varient beaucoup d'une recommandation à l'autre : entre 0,95 g/l et 1,26 g/l (+ 33 %) pour la glycémie à jeun et entre 1,40 g/l et 1,64 g/l (+ 17 %) pour la glycémie mesurée à 2 heures. Certaines recommandations (4^e conférence internationale sur DG 1998, ADA 2004) ont repris les mêmes valeurs seuils que celles retenues pour l'HGPO à 100 g tandis que l'OMS préconise l'utilisation des seuils qui définissent en population générale une intolérance au glucose ou un diabète ⁵(6).

Tableau 8. Critères diagnostiques de diabète gestationnel après HGPO 75 g selon les recommandations : 1 valeur anormale sur 2 est requise, sauf exceptions, pour porter le diagnostic.

Recommandations (année)	Glycémie à jeun *	Glycémie à 1 heure *	Glycémie à 2 heures *
4 ^e conférence internationale sur le DG ** (1998) (14)	0,95 g/l (5,3 mmol/l)	1,80 g/l (10 mmol/l)	1,55 g/l (8,6 mmol/l)
ADA ** (2004) (13)	0,95 g/l (5,3 mmol/l)	1,80 g/l (10 mmol/l)	1,55 g/l (8,6 mmol/l)
ADIPS (1998) Australie (9)	1,0 g/l (5,5 mmol/l)	—	1,46 g/l (8,0 mmol/l)
ADIPS (1998) Nouvelle-Zélande (9)	1,0 g/l (5,5 mmol/l)	—	1,64 g/l (9,0 mmol/l)
CMA ** (1998) Canada (10)	0,95 g/l (5,3 mmol/l)	1,92 g/l (10,6 mmol/l)	1,61 g/l (8,9 mmol/l)
OMS (1999) (6)	1,26 g/l (7 mmol/l)	—	1,40 g/l (7,8 mmol/l)
SIGN (2001) Écosse (8)	1,0 g/l (5,5 mmol/l)	—	1,64 g/l (9,0 mmol/l)
PNCG (1996) Royaume-Uni (57)	1,10 g/l (6 mmol/l)	—	1,64 g/l (9,0 mmol/l)

* mesuré sur sang veineux plasmatique, ** : 2 valeurs anormales sur les 3 sont requises pour porter le diagnostic.

⁵ Diabète : glycémie à jeun $\geq 1,26$ g/l (7,0 mmol/l) ou glycémie à 2 heures après HGPO 75 g ≥ 2 g/l (11,1 mmol/l). Intolérance au glucose : glycémie à jeun $< 1,26$ g/l (7,0 mmol/l) et glycémie à 2 heures après HGPO 75 g $\geq 1,40$ g/l (7,8 mmol/l). Ces seuils ont été définis par rapport au risque de complications micro-vasculaires (rétinopathie diabétique essentiellement) et cardio-vasculaires.

— *Liens avec la morbidité périnatale*

L'association entre des résultats anormaux après HGPO 75 g et la morbidité périnatale est suggérée dans un certain nombre d'études :

- Au sein d'une cohorte de 3 505 femmes nord-américaines (19), les glycémie à jeun et 2 heures après charge orale à 75 g de glucose étaient significativement associées au risque de macrosomie (définie par un poids de naissance supérieur au 90^e percentile pour l'âge gestationnel), après prise en compte des autres facteurs de risque. Mais les femmes qui avaient été traitées par diététique ou insulinothérapie (glycémie à jeun $\geq 1,05$ g/l (5,8 mmol/l) ou à 2 heures ≥ 2 g/l (11 mmol/l)) n'avaient pas été exclues des analyses.
- Dans une cohorte de 4 977 femmes brésiliennes (31), les critères diagnostiques de l'OMS 1999 et de l'ADA 2002 (cf. *tableau 8*) pour l'HGPO 75 g ont été comparés : la prévalence du diabète gestationnel était de 2,4 % (IC 95 % = [2,0 % – 2,9 %] ; n = 119) selon les critères de l'ADA et de 7,2 % (IC 95 % = [6,5 % – 7,9 %] ; n = 357) selon ceux de l'OMS. Dans cette étude, où les femmes insulinotraitées étaient exclues des analyses, la survenue d'un diabète gestationnel était associée à un excès de risque significatif de macrosomie (définie par un poids de naissance > 90^e percentile pour l'âge gestationnel), de pré-éclampsie et de décès périnataux (cf. *tableau 9*).

Tableau 9. Risques de complications associées au diabète gestationnel dans l'étude de Schmidt *et al.*, 2001 (31).

Risques étudiés (n)	Critères OMS	Critères ADA
Macrosomie (n = 3 925)	RR ajusté* = 1,45 ; IC 95 % = [1,06 – 1,95]	RR ajusté* = 1,29 ; IC 95 % = [0,73 – 2,18]
Pré-éclampsie (n = 4 572)	RR ajusté* = 1,94 ; IC 95 % = [1,22 – 3,03]	RR ajusté* = 2,28 ; IC 95 % = [1,22 – 4,16]
Décès périnatal (n = 4 216)	RR ajusté* = 1,59 ; IC 95 % = [0,86 – 2,90]	RR ajusté* = 3,10 ; IC 95 % = [1,42 – 6,47]

* Les facteurs d'ajustement étaient les suivants : le centre d'étude, le groupe ethnique, l'âge, la taille, l'IMC pré-gravidique, la prise de poids au cours de l'étude ainsi que : le sexe de l'enfant pour les analyses concernant la macrosomie, la parité et le niveau socio-économique pour les analyses concernant la pré-éclampsie et les décès périnataux.

Les critères OMS permettaient d'identifier 3,5 fois plus de femmes avec diabète gestationnel donnant naissance à des enfants macrosomes que les critères diagnostiques de l'ADA mais le nombre de femmes identifiées avec un diabète gestationnel était également 3 fois plus élevé par les critères OMS que par les critères de l'ADA. Dans cette population, la prévalence de la macrosomie était globalement de 9,7 % (n = 379) :

- de 12,6 % (n = 43) chez les femmes ayant un diabète gestationnel selon les critères OMS ;
- de 10,9 % (n = 13) chez les femmes ayant un diabète gestationnel selon les critères ADA (31).
- Une étude prospective menée chez 709 femmes thaïlandaises (32) a comparé les valeurs diagnostiques d'une charge orale à 100 g (critères NDDG) et d'une charge orale à 75 g (critères OMS 1999). Les deux tests étaient réalisés chez toutes les femmes. La prévalence du diabète gestationnel était de 1,4 % selon les critères du NDDG et de 15,7 % selon ceux de l'OMS. La moitié des diabètes gestationnels selon les critères NDDG avaient été pris en charge (20 % par insulinothérapie et 30 % par régime seul), alors que 37 % des diabètes gestationnels selon les critères OMS avaient été traités (5,4 % par

insulinothérapie et 31,5 % par régime seul). Les sensibilité et valeur prédictive positive des critères du NDDG pour le diagnostic de la macrosomie (poids de naissance > 90^e percentile pour l'âge gestationnel) étaient respectivement de 9,8 % et de 40 % tandis qu'elles étaient respectivement de 41,5 % et de 15,3 % pour les critères de l'OMS (32). Par ailleurs, dans cette étude, le lien entre le diabète gestationnel (défini après HGPO 75 g selon les critères de l'OMS) et la morbidité périnatale était suggéré avec des risques relatifs bruts de 2,7 pour l'HTA gravidique, de 1,9 pour la délivrance par césarienne, de 2,9 pour la macrosomie, de 4,0 pour les hypoglycémies néonatales. Aucun résultat ajusté, en particulier sur l'âge et l'IMC, n'était présenté.

- Dans une étude prospective menée chez 127 femmes appartenant à la communauté des Indiens Pima, où la prévalence du diabète gestationnel était de 1,6 % selon les critères NDDG (HGPO 100 g) et de 5,5 % selon les critères de l'OMS 1999 (HGPO 75 g), les critères de l'OMS identifiaient un trouble de la tolérance glucidique chez 38 % des femmes ayant donné naissance à un enfant macrosome (poids de naissance supérieur à 4 000 g) alors que les critères NDDG ne repéraient que 6,3 % de ces femmes (77).

V.1.4. HGPO 75 g : reproductibilité

À partir d'une étude cas-témoins (30 femmes ayant un diabète gestationnel et 30 femmes indemnes de diabète gestationnel⁶), dans le sous-groupe des femmes ayant réalisé à 2 reprises une HGPO 75 g (15 cas et 15 témoins), il n'y avait pas de différence significative entre les glycémies capillaires moyennes (\pm écart-type) mesurées :

- à jeun : 0,79 g/l (\pm 0,06 g/l) vs 0,80 g/l (\pm 0,06 g/l) chez les témoins et 0,83 g/l (\pm 0,12 g/l) vs 0,84 g/l (\pm 0,09 g/l) chez les cas ;
- à 1 heure : 1,27 g/l (\pm 0,17 g/l) vs 1,25 g/l (\pm 0,18 g/l) chez les témoins et 1,77 g/l (\pm 0,15 g/l) vs 1,80 g/l (\pm 0,15 g/l) chez les cas ;
- à 2 heures : 1,09 g/l (\pm 0,18 g/l) vs 1,10 g/l (\pm 0,17 g/l) chez les témoins et 1,32 g/l (\pm 0,24 g/l) vs 1,36 g/l (\pm 0,32 g/l) chez les cas.

Les résultats à la première heure pour le test de charge réalisé dans un 2^e temps auraient conduit au même diagnostic chez 93 % des femmes que les résultats obtenus après le 1^{er} test (81).

S'agissant de la glycémie mesurée sur prélèvement capillaire, ces résultats ne peuvent être étendus à la mesure de la glycémie veineuse.

V.2. Les charges orales en glucose : stratégie en 2 temps (O'Sullivan puis HGPO 100 g)

La stratégie en 2 temps repose sur la réalisation en premier lieu d'un test de charge orale à 50 g de glucose, dit « test de O'Sullivan », quelle que soit l'heure du dernier repas ou le moment de la journée, avec dosage de la glycémie 1 heure après la charge orale.

L'objectif de ce test de dépistage est d'identifier un groupe à risque « élevé » de présenter la maladie (diabète gestationnel).

Chez les femmes dépistées « positives », une HGPO 100 g est réalisée dans un 2^e temps. La glycémie est mesurée à jeun, avant l'ingestion du glucose, puis toutes les heures jusqu'à la 3^e heure. Le diagnostic de diabète gestationnel est retenu si au moins 2 des 4 glycémies mesurées sont anormales.

⁶ Diabète gestationnel défini après HGPO 75 g, par une glycémie capillaire \geq 8,9 mmol/l (1,60 g/l) à 1 heure.

V.2.1. Test de O'Sullivan

— *Test de O'Sullivan : quelle forme de glucose utiliser ?*

Traditionnellement, ce test utilise 50 g de glucose anhydre (D-glucose) dilué dans 150 ml d'eau. D'autres sources de glucose ont été proposées afin de réduire les nausées associées à l'ingestion de glucose anhydre en grande quantité. L'utilisation de polymères de glucose ou de bonbons en gelée (*jelly beans*) provoquerait moins de nausées et moins de sensation de malaise (82,83). Dans une étude chez 160 femmes (données manquantes pour 15 % d'entre elles), la sensibilité du test de dépistage à base de *jelly beans* était de 40 % (IC 95 % = [5,0 % – 85,0 %]) contre 80 % (IC 95 % = [28,0 % – 99,0 %]) pour un test de dépistage à partir d'une solution de glucose classique. L'utilisation de solutions de polymères de glucose était également associée à des effets secondaires moins fréquents mais avait une sensibilité équivalente à la forme monomérique (83).

— *Test de O'Sullivan : le seuil*

Performance du test de O'Sullivan en fonction du seuil retenu (test de référence : HGPO 100 g)

L'objectif d'un test de dépistage n'est pas le diagnostic de la maladie mais l'identification d'un sous-groupe de femmes à risque, chez lesquelles un test diagnostique doit être réalisé. Les performances d'un outil diagnostique doivent s'évaluer sur sa sensibilité, sa spécificité et ses valeurs prédictives positive et négative (VPP, VPN). Un test de dépistage doit privilégier la sensibilité.

Ce test a été proposé pour la première fois par O'Sullivan en 1973 avec une valeur seuil pathologique égale à 1,40 g/l (7,8 mmol/l) à 1 heure : 752 femmes enceintes, sélectionnées dans les maternités de Boston, à des termes de grossesse variables, avaient bénéficié d'un test de O'Sullivan puis d'une HGPO 100 g. Pour une valeur seuil à 1,40 g/l, la sensibilité du test de dépistage pour le diagnostic de diabète gestationnel était égale à 79 %, sa spécificité était de 87 %, sa valeur prédictive positive de 14 % et sa valeur prédictive négative de 99 %. Pour une valeur seuil égale à 1,30 g/l (7,2 mmol/l), la sensibilité du test de dépistage était égale à 100 % et sa spécificité égale à 78 % (59).

Depuis O'Sullivan, la valeur du seuil est discutée et varie selon les recommandations de 1,30 g/l (7,2 mmol/l) à 1,40 g/l (7,8 mmol/l) (74).

Dans une population multiethnique des Émirats arabes unis, à prévalence élevée de diabète gestationnel (24,2 %), une étude prospective chez 161 femmes a montré qu'un seuil de dépistage à 1,40 g/l (7,8 mmol/l) pour le test de O'Sullivan n'avait pas les mêmes performances diagnostiques que celles décrites initialement par O'Sullivan *et al.*, puisque la sensibilité était de 92,6 %, la spécificité de 32,1 %, la valeur prédictive positive de 21,6 %, la valeur prédictive négative de 95,6 % pour le diagnostic du diabète gestationnel (défini après HGPO 100 g selon les critères de Carpenter et Coustan) (84).

La diminution de la valeur seuil permet d'augmenter la sensibilité du test, mais en diminue la spécificité. Ainsi la diminution du seuil de 1,40 g/l à 1,30 g/l augmente la sensibilité mais implique que l'HGPO 100 g soit réalisée chez 15 à 20 % de la population initiale, contre 6 % avec un seuil de 1,40 g/l (74,85). D'après la revue systématique de la littérature de l'*Agency for Healthcare Research and Quality* (24), le test de O'Sullivan :

- avec un seuil à 1,30 g/l (7,2 mmol/l) est positif chez 20 à 25 % des femmes dépistées incluant 90 % des femmes ayant un diabète gestationnel ;
- avec un seuil à 1,40 g/l (7,8 mmol/l) est positif chez 14 à 18 % des femmes dépistées incluant 80 % des femmes ayant un diabète gestationnel.

Performance du test de O'Sullivan en fonction du niveau de risque

La valeur prédictive positive du seuil de 1,40 g/l, c'est-à-dire la probabilité d'avoir un diabète gestationnel quand la glycémie excède 1,40 g/l une heure après charge orale de 50 g en glucose, varie selon le niveau de risque de la population. En effet, lorsque la prévalence de la maladie augmente, la valeur prédictive positive (VPP) du test augmente tandis que sa valeur prédictive négative diminue. Ainsi, dans une étude rétrospective chez 2 574 femmes andalouses où la couverture du dépistage (test de O'Sullivan – seuil à 1,40 g/l) était de 76,2 % et la prévalence du diabète gestationnel (défini selon les critères NDDG après HGPO 100 g) était de 2,5 % (IC 95 % = [1,9 % – 3,2 %]), la VPP du test variait : de 11,9 % (IC 95 % = [5,3 % – 23,5 %]) chez les femmes sans facteurs de risque (n = 1 138) à 66,7 % (IC 95 % = [24,1 % – 94,0 %]) chez les femmes qui avaient au moins 4 facteurs de risque (n = 17).

Globalement la valeur prédictive positive du test était égale à 21,8 % (IC95 % = [17,3 % – 27,0 %]).

Les facteurs de risque associés aux VPP les plus élevées étaient :

- un antécédent d'hypertension artérielle (VPP = 60 % ; IC 95 % = [14,6 % – 94,7 %] ; n = 26) ;
- un antécédent de diabète gestationnel (VPP = 57,1 % ; IC95 % = [28,9 % – 82,3 %] ; n = 21) ;
- un antécédent de macrosomie fœtale (VPP = 37,5 % ; IC95 % = [21,1 % – 56,3 %] ; n = 127) ;
- l'existence d'une surcharge pondérale définie par un IMC > 27 kg/m², (VPP = 32,5 % ; IC 95 % = [22,4 % – 43,9 %] ; n = 316).

Cette étude concluait que 80 % des femmes dépistées positivement étaient des faux positifs donc dépistées à tort (63).

Dans une étude prospective chez 4 274 femmes représentatives de la population des femmes enceintes, où la prévalence du diabète gestationnel était de 3,8 % (défini après HGPO 100 g, critères NDDG), la VPP du test de O'Sullivan (seuil à 1,40 g/l - 7,8 mmol/l) était égale à 14,4 % (76).

Certains auteurs ont proposé de moduler la valeur du seuil du test de O'Sullivan en fonction du niveau de risque (40). Ainsi pour un niveau de risque égal à 2 ou 3, selon l'échelle proposée par Naylor *et al.* (cf. *tableau 7*), la valeur seuil était fixée à 1,40 g/l (7,8 mmol/l), tandis qu'elle était fixée à 1,30 g/l (7,2 mmol/l) pour un niveau de risque supérieur à 3. Les auteurs ont ainsi calculé que s'il n'est pas réalisé de dépistage chez les femmes avec un niveau de risque total égal à 0 ou 1, la modulation du seuil permettait de conserver une sensibilité du test à 81,2 % mais surtout d'éviter un test pour 34,7 % des femmes et de diminuer le taux de faux positifs de 2,5 % par rapport à un test de O'Sullivan pratiqué chez toutes les femmes avec un seuil unique à 1,40 g/l (40).

Dans l'étude de Nahum *et al.* (86), les glycémies moyennes mesurées 1 heure après l'ingestion de 50 g de glucose (test de O'Sullivan) étaient plus faibles chez les femmes d'origine africaine (1,16 g/l ± 3,2 g/l ; n = 120) et plus élevées chez les femmes d'origine asiatique (1,35 g/l ± 2,5 g/l ; n = 64) par rapport aux femmes d'origine caucasienne (1,23 g/l ± 2,8 g/l ; n = 654). Ces auteurs ont donc proposé de moduler la valeur du seuil en fonction du groupe ethnique : 1,30 g/l chez les femmes d'origine africaine, 1,40 g/l chez celles d'origine caucasienne et 1,50 g/l chez les femmes d'origine asiatique. Les seuils choisis correspondaient à la proportion de femmes ayant un test de dépistage positif égal à 25 % avec ces valeurs seuils. La validité de ces seuils spécifiques et leur supériorité par rapport à un seuil unique restent à démontrer (86).

Liens avec la morbidité périnatale

Une glycémie $\geq 1,40$ g/l (7,8 mmol/l) après test de O'Sullivan était associée dans la cohorte *The Toronto Tri-hospital Gestational Diabetes Project* chez 3 637 femmes indemnes de diabète gestationnel (défini après HGPO 100 g selon les critères du NDDG) à une augmentation significative de la fréquence des césariennes (24,6 % vs 20,3 % ; $p = 0,02$) mais sans augmentation significative de la fréquence de la macrosomie (15,6 % vs 14,0 %) ou de la pré-éclampsie (5,9 % vs 5,0 %) (26). Il n'existe pas d'étude qui compare les seuils entre eux en fonction de la morbidité périnatale.

- *Une glycémie ≥ 2 g/l après test de O'Sullivan suffit-elle à porter le diagnostic de diabète gestationnel ?*

Les recommandations de l'Alfediam et du Collège national des gynécologues et obstétriciens français considèrent qu'une glycémie $\geq 2,0$ g/l (11,1 mmol/l) après test de O'Sullivan permet de porter d'emblée le diagnostic de diabète gestationnel (11,12). Les recommandations canadiennes portent ce chiffre à 1,85 g/l (10,3 mmol/l) (10). L'objectif de cette stratégie est de conduire à une prise en charge la plus précoce possible, sans attendre les résultats de l'HGPO 100 g (commentaires du groupe de travail).

Le risque de diabète gestationnel croît avec la glycémie mesurée 1 heure après HGPO 50 g :

- dans une population de 381 femmes nord-américaines d'origine caucasienne, une glycémie $\geq 1,83$ g/l était associée à une probabilité de diabète gestationnel (défini selon les critères de Carpenter et Coustan après HGPO 100 g) de 95 % (22) ;
- dans une étude rétrospective chez 514 femmes, d'origines variées, avec test de O'Sullivan pathologique (seuil = 1,40 g/l), la probabilité de diabète gestationnel (défini après HGPO 100 g, selon les critères NDDG) était de 85,7 % lorsque la glycémie après O'Sullivan était comprise entre 2,01 et 2,25 g/l et de 100 % quand la glycémie après O'Sullivan était supérieure à 2,26 g/l (87). Dans cette population, une glycémie supérieure à 1,85 g/l après test de O'Sullivan correspondait au meilleur rapport sensibilité-spécificité (courbe ROC)⁷ et était associée à une fréquence accrue de macrosomie définie par un poids de naissance supérieur au 90^e percentile pour l'âge gestationnel (40,8 % contre 28,1 % - $p = 0,014$) bien que 69,3 % des femmes diabétiques ($n = 202$) aient bénéficié d'une prise en charge diététique et 29,7 % d'une insulinothérapie. Si ce seuil de 1,85 g/l avait été retenu dans cette population comme suffisant pour porter le diagnostic de diabète gestationnel (sans charge en glucose complémentaire) 21 % des femmes ($n = 21$) auraient été considérées comme ayant un diabète gestationnel à tort (87) ;
- dans une cohorte rétrospective de 514 femmes en majorité d'origine caucasienne avec test de O'Sullivan pathologique (glycémie $\geq 1,40$ g/l), 57 % des femmes avec une glycémie supérieure à 1,85 g/l après test de O'Sullivan avaient un diabète gestationnel (défini après HGPO 100 g selon les critères du NDDG). Dans cette étude, aucune valeur seuil au-dessus de laquelle l'HGPO était toujours positive n'était clairement identifiée. Une glycémie $> 1,99$ g/l était associée à un risque de diabète gestationnel de 69 % (88) ;
- dans une étude rétrospective chez 4 116 femmes californiennes, 53 % des femmes dont la glycémie était $> 1,99$ g/l après test de O'Sullivan présentaient un diabète gestationnel, défini après HGPO 100 g selon les critères du NDDG (41).

⁷ Par comparaison à l'HGPO 100 g (critères NDDG) : sensibilité = 36,1 %, spécificité = 95,9 %. Les valeurs prédictives positives et négatives ne sont pas calculables sur cette population non représentative.

— *Test de O'Sullivan : à jeun ?*

La glycémie mesurée 1 heure après une charge orale en glucose de 50 g dépendrait du temps qui sépare le test du dernier repas (76).

D'après les résultats d'une étude réalisée chez 507 femmes (63 % d'origine caucasienne, 19 % d'origine asiatique et 6 % d'origine africaine), le test de O'Sullivan réalisé au moins 2 heures après un repas pourrait avoir une meilleure sensibilité pour le diagnostic de diabète gestationnel que s'il est réalisé moins de 2 heures après un repas (test diagnostique de référence : HGPO 100 g – critères de Carpenter et Coustan). Globalement la sensibilité du test de O'Sullivan pour une valeur seuil de 1,26 g/l (7,0 mmol/l) était égale à 68 % quelle que soit l'heure de la dernière prise alimentaire, et de 100 % chez les femmes ayant réalisé le test plus de 2 heures après une prise alimentaire (89).

Un ajustement de la valeur seuil en fonction de l'horaire du dernier repas a été proposé. Dans une cohorte de 3 836 femmes où la prévalence du diabète gestationnel était égale à 3,8 % (diabète défini selon les critères NDDG après HGPO 100 g), la prise en compte de l'horaire du dernier repas pour définir une valeur seuil⁸ n'améliorait que faiblement les performances du test de dépistage : augmentation de la VPP de 14,4 %, pour un seuil unique à 1,40 g/l (7,8 mmol/l) à 18,7 %. La VPN n'était pas modifiée (76). Dans l'étude de Naylor *et al.*, la prise en compte de l'horaire du dernier repas permettait une diminution de 4,9 % du taux de faux positifs observé (40).

Reste que si le test de O'Sullivan doit être réalisé à jeun pour augmenter sa sensibilité, la question de la justification d'une stratégie en 2 temps peut se poser.

— *Test de O'Sullivan : glycémie veineuse ou capillaire ?*

La simplicité de mise en œuvre de la glycémie capillaire pourrait faire préférer la glycémie capillaire après charge orale en glucose. Cependant, d'après les recommandations de l'ACOG, si à jeun les concentrations capillaires et plasmatiques sont identiques, après un repas les concentrations capillaires sont supérieures aux concentrations plasmatiques veineuses et un seuil spécifique devrait alors être proposé (7). Toutefois, une étude cas-témoins (n = 15 dans chaque groupe) montrait qu'après charge en glucose (HGPO 75 g), les glycémies plasmatiques étaient en moyenne significativement plus basses que les glycémies capillaires chez les femmes indemnes de diabète gestationnel. Ces différences n'étaient pas significatives chez les femmes qui avaient un diabète gestationnel (défini après HGPO 75 g, par une glycémie capillaire $\geq 8,9$ mmol/l - 1,60 g/l - à 1 heure) (81) :

- glycémies à jeun : 0,81 g/l ($\pm 0,08$ g/l) vs 0,80 g/l ($\pm 0,06$ g/l) chez les témoins et 0,85 g/l ($\pm 0,11$ g/l) vs 0,84 g/l ($\pm 0,09$ g/l) chez les cas ;
- glycémies à 1 heure : 1,15 g/l ($\pm 0,24$ g/l) vs 1,25 g/l ($\pm 0,18$ g/l) chez les témoins et 1,76 g/l ($\pm 0,19$ g/l) vs 1,80 g/l ($\pm 0,15$ g/l) chez les cas ;
- glycémies à 2 heures : 1,04 g/l ($\pm 0,20$ g/l) vs 1,10 g/l ($\pm 0,17$ g/l) chez les témoins et 1,30 g/l ($\pm 0,33$ g/l) vs 1,36 g/l ($\pm 0,32$ g/l) chez les cas.

Enfin, la précision des lecteurs devrait être connue et satisfaisante. Or, il a été montré l'insuffisance de précision de certains appareils de lecture de glycémie capillaire (cf. paragraphe V.3.5)

⁸ Valeur seuil = 8,2 mmol/l pour un repas ingéré moins de 2 heures avant la réalisation du test, valeur seuil = 7,9 mmol/l pour un repas ingéré entre 2 et 3 heures avant la réalisation du test, valeur seuil = 8,3 mmol/l pour un repas ingéré plus de 3 heures avant la réalisation du test.

— *Test de O’Sullivan : à quel terme de grossesse ?*

Les recommandations existantes conseillent la réalisation du test de O’Sullivan entre la 24^e et la 28^e semaine de grossesse en l’absence de facteurs de risque historiques ou de suspicion clinique (7-10,12,14,15). Cette recommandation arbitraire repose sur la physiopathologie du diabète gestationnel (il existe une augmentation de l’insulinorésistance avec la progression de la grossesse), et sur la nécessité de disposer d’un laps de temps suffisant pour une intervention thérapeutique.

Un dépistage plus précoce, dès la première visite prénatale, est parfois recommandé s’il existe un facteur de risque (11,12) ou dans le groupe des femmes à haut risque (6,14,15). Le test de dépistage est à renouveler entre la 24^e et la 28^e semaine de grossesse s’il est normal plus précocement chez ces femmes à risque (cf. paragraphe IV.1). Il n’existe pas d’études prospectives permettant de comparer le devenir des femmes ayant un diabète précocement au cours de la grossesse par rapport aux autres.

Dans une étude rétrospective chez 4 116 femmes californiennes qui avaient été dépistées lors de la première visite prénatale s’il existait des facteurs de risque, 22,5 % des diabètes gestationnels (n = 138) étaient diagnostiqués avant la 24^e semaine de gestation (41).

— *Test de O’Sullivan : reproductibilité ?*

La reproductibilité du test de O’Sullivan varierait avec le terme de la grossesse. Dans une étude chez 160 femmes enceintes sans diabète connu (critères de sélection inconnus – nombre de diabètes gestationnels non précisé), 80 femmes étaient entre la 12^e et la 24^e semaine de grossesse et les 80 autres entre les 24^e et 28^e semaines de grossesse. Avant la 24^e semaine de grossesse, la probabilité d’observer 1 heure après HGPO 50 g une glycémie \geq seuil⁹ sur les mesures réalisées 2 jours de suite était respectivement de 61 % pour un seuil à 1,30 g/l (7,2 mmol/l), de 47 % pour un seuil de 1,35 g/l (7,5 mmol/l) et de 43 % pour un seuil de 1,40 g/l (7,8 mmol/l). Ces probabilités étaient au moins de 83 % pour les femmes entre les 24^e et 28^e semaines de grossesse (90).

V.2.2. HGPO 100 g

— *HGPO 100 g : les seuils*

Les critères adoptés par la 4^e conférence internationale sur le diabète gestationnel puis par l’ADA 2004 sont ceux de Carpenter et Coustan. Avec les critères de Carpenter et Coustan, la prévalence de la maladie augmente puisque les seuils diagnostiques sont plus bas que ceux proposés par le NDDG (cf. *tableau 1*).

Ainsi, l’application des critères de Carpenter et Coustan plutôt que ceux du NDDG conduit à une augmentation de 29 % du nombre de diabètes gestationnels diagnostiqués chez 338 femmes nord-américaines avec test de O’Sullivan positif (seuil = 1,40 g/l - (7,8 mmol/l)) (62).

— *HGPO 100 g : liens avec la morbidité périnatale*

Il existe une association entre la glycémie mesurée à jeun ou après HGPO 100 g et le risque de complications périnatales (macrosomie, césarienne) chez les femmes ayant une seule valeur anormale après HGPO 100 g selon les critères NDDG, et qui n’ont donc pas de diabète gestationnel (26). Dans l’étude prospective française « Diagest », une augmentation de la fréquence des macrosomies (définie par un poids de naissance supérieur au 90^e percentile pour l’âge gestationnel) était observée chez les femmes avec une seule valeur anormale après HGPO 100 g (critères de

⁹ Seuil = 1,30 g/l (7,2 mmol/l) ou 1,35 g/l (7,5 mmol/l) ou 1,40 g/l (7,8 mmol/l).

Carpenter et Coustan) par rapport aux femmes avec test de O'Sullivan négatif (seuil = 1,30 g/l - 7,2 mmol/l) : 22 % contre 11 % chez les témoins (91).

Une étude rétrospective a étudié l'incidence de la macrosomie chez des enfants nés de 708 mères nord-américaines qui avaient un test de O'Sullivan pathologique (seuil = 1,40 g/l - 7,8 mmol/l). Après HGPO 100 g (critères du NDDG), elles n'étaient pas considérées comme ayant un diabète gestationnel. Cependant les macrosomies étaient significativement plus fréquentes chez les femmes avec diabète gestationnel, défini selon les critères de Carpenter et Coustan (23,6 %), que les femmes sans diabète gestationnel selon ces mêmes critères (14 %). La fréquence du diabète gestationnel selon les critères de Carpenter et Coustan dans cette population était de 10,2 % (n = 72 cas). Parmi les 106 enfants macrosomes nés de ces 708 femmes n'ayant pas de diabète gestationnel selon les critères du NDDG, 17 étaient nés de femmes ayant un diabète gestationnel selon les critères de Carpenter et Coustan (92).

Une autre étude rétrospective chez 434 femmes nord-américaines (93) réalisée avec la même méthodologie ne retrouvait pas cet excès de morbidité périnatale chez les femmes avec diabète gestationnel selon les critères de Carpenter et Coustan alors qu'elles en étaient indemnes selon les critères du NDDG.

— *HGPO 100 g : faut-il réaliser la glycémie à la 3^e heure ?*

Cette question se pose pour comparer l'intérêt de l'HGPO 100 g par rapport à l'HGPO 75 g qui propose des seuils pour la glycémie mesurée à jeun, à 1 heure et à 2 heures après la charge en glucose mais pas à la 3^e heure.

Dans une cohorte de 520 femmes dont 53 avaient un diabète gestationnel (critères de Carpenter et Coustan), 7,6 % des diabètes gestationnels n'auraient pas été diagnostiqués si la mesure de la glycémie à la 3^e heure avait été omise (89).

Dans une population de 512 femmes, avec test de O'Sullivan pathologique (seuil = 1,40 g/l - (7,8 mmol/l)), si la 3^e heure de l'HGPO n'était pas prise en compte pour le diagnostic, 13 % des diabètes gestationnels (définis par l'HGPO 100 g selon les critères du NDDG) n'auraient pas été diagnostiqués (88).

— *HGPO 100 g : diététique préalable ?*

Une alimentation non restrictive en glucides, c'est-à-dire contenant au moins 150 g de glucides, est habituellement recommandée les 3 jours précédant l'HGPO, la restriction étant susceptible d'induire un biais, par l'augmentation des glycémies post-charge.

Les rares études réalisées ne mettent pas en évidence de différence entre les résultats d'HGPO obtenus avec ou sans régime alimentaire préparatoire chez des femmes ne souffrant pas de malnutrition (94,95).

— *HGPO 100 g : reproductibilité ?*

Une étude prospective (96) menée chez 38 femmes avec test de O'Sullivan pathologique (seuil = 1,35 g/l - 7,5 mmol/l) a montré que 24 % des femmes étaient classées différemment, résultat normal ou anormal, après 2 HGPO 100 g réalisées à une semaine d'intervalle, si la normalité était définie par aucune valeur excédant les seuils NDDG et l'anormalité par au moins une valeur supérieure aux seuils NDDG (95).

V.3. Les méthodes alternatives

En dehors de la recherche d'une glycosurie à la bandelette, examen obligatoire lors des visites prénatales en France, et de la mesure de la glycémie (à jeun ou non) comme méthode de dépistage préconisée par certaines sociétés savantes internationales, aucune méthode dite alternative n'est recommandée pour le diagnostic du diabète gestationnel.

V.3.1. La glycémie à jeun

— *Les recommandations internationales*

La mesure de la glycémie à jeun (ou non) est recommandée uniquement par les Britanniques et les Écossais (cf. *annexe 1*) comme méthode de dépistage :

- lors de la première visite prénatale puis au cours de la 28^e semaine d'aménorrhée ;
- ou en cas de glycosurie à la bandelette positive.

Une glycémie à jeun $\geq 1,0$ g/l (5,5 mmol/l) et une glycémie postprandiale $\geq 1,26$ g/l (7,0 mmol/l) sont retenues comme valeurs seuils pour la réalisation d'une HGPO 75 g qui constitue le test diagnostique proprement dit (57) (8).

D'après la revue systématique du *Health Technology Assessment* de 2002 (47), un dépistage du diabète gestationnel à partir de la glycémie à jeun présenterait des avantages en termes d'acceptabilité et de coût. Cependant, il existe des femmes ayant une glycémie à jeun « normale » mais une réponse glycémique « anormale » après charge en glucose. Des études prospectives pronostiques complémentaires chez des femmes avec une glycémie à jeun normale et une réponse glycémique anormale après test de charge en glucose seraient nécessaires pour conclure sur l'efficacité d'un dépistage basé uniquement sur la mesure de la glycémie à jeun.

— *Variations de la glycémie à jeun au cours de la grossesse*

Selon certains auteurs, la glycémie à jeun serait abaissée de 6 à 9 %, à partir de la 28^e semaine de grossesse (97).

D'après une revue non explicite de la littérature, d'autres auteurs rapportent une diminution progressive du niveau de la glycémie à jeun au cours de la grossesse, se stabilisant à partir de la 18^e semaine de grossesse à - 16 %. Ces mêmes auteurs rapportent que les variations intra-individuelles de la glycémie à jeun en dehors de la grossesse sont de l'ordre de 10 à 12 % (98). Aucune publication n'a été identifiée sur les variations intra-individuelles de la glycémie au cours de la grossesse. Selon certains auteurs, la variabilité intra-individuelle augmenterait avec le terme de la grossesse (98).

— *Glycémie à jeun : lien avec la morbidité périnatale*

Dans une étude de cohorte rétrospective chez 3 743 enfants de mère ayant eu un diabète gestationnel, un accroissement de la glycémie à jeun au moment du diagnostic de diabète gestationnel¹⁰ était associé à une augmentation du risque d'anomalies congénitales dites « majeures », c'est-à-dire responsables d'un handicap ou nécessitant une chirurgie. Ces malformations (2,9 % des nouveau-nés) touchaient par ordre de fréquence le cœur (35,2 %), l'appareil locomoteur (18,7 %) et le système nerveux central (12,9 %). La fréquence des malformations majeures était de 2,1 % lorsque la glycémie à jeun au diagnostic de diabète gestationnel était inférieure à

¹⁰ Dépistage du diabète gestationnel par un test de O'Sullivan entre les 24^e et 28^e semaines d'aménorrhée ou lors de la 1^{re} visite prénatale pour les femmes ayant des facteurs de risque. Diagnostic du diabète gestationnel selon les critères du NDDG, après HGPO 100 g.

1,20 g/l (6,7 mmol/l), de 5,2 % pour une glycémie à jeun comprise entre 1,20 et 2,6 g/l (6,7 à 14,3 mmol/l) et de 30,4 % quand la glycémie à jeun était supérieure à 2,6 g/l (14,4 mmol/l). Dans cette étude, les glycémies après charge en glucose n'étaient pas prédictives de malformations (99).

Dans l'étude prospective du *Toronto Tri-hospital*, il existait un lien entre la glycémie à jeun et la morbidité périnatale chez des femmes non diabétiques : une augmentation de 1 mmol/l (0,18 g/l) de la glycémie à jeun, après prise en compte de l'indice de masse corporelle, de la race, de la parité, des antécédents de macrosomie, était associée à un accroissement de 100 % du risque de macrosomie (cf. *tableau 2*) (26).

Une étude prospective chez 130 femmes ayant un diabète gestationnel (défini après HGPO 100 g selon les critères NDDG), traité par diététique et pour 22 d'entre elles par insuline, a montré que la macrosomie (définie par un poids de naissance supérieur au 90^e percentile pour l'âge gestationnel) était significativement plus fréquente (27,5 %) chez les femmes qui avaient une glycémie à jeun $\geq 1,05$ g/l (5,8 mmol/l) au moment de l'HGPO que chez les femmes avec une glycémie à jeun inférieure à ce seuil (15,4 %) (34).

— *Glycémie à jeun : valeur diagnostique du test réalisé au début du 3^e trimestre de grossesse*

Dans une cohorte de 520 femmes qui avaient toutes eu les tests de dépistage (O'Sullivan et glycémie à jeun) et un test diagnostique (HGPO 100 g), la prévalence du diabète gestationnel (HGPO 100 g – critères de Carpenter et Coustan) était de 10,2 %. Les performances du test de dépistage par la glycémie à jeun étaient les meilleures (sensibilité = 81 %, spécificité = 76 %) pour une valeur seuil égale à 0,87 g/l (4,8 mmol/l). Avec ce seuil, 30 % des femmes étaient dépistées positives et il y avait 22 % de faux positifs. Au sein de la même population, le test de O'Sullivan avec un seuil de dépistage à 1,40 g/l (7,8 mmol/l) avait une sensibilité de 59 %, une spécificité de 91 %. La réalisation du test diagnostique (HGPO 100 g) était nécessaire chez 14 % des femmes (89).

Une autre étude prospective menée chez 682 femmes, aux Émirats arabes unis, avec une prévalence élevée de diabète gestationnel égale à 24,2 % (défini après HGPO 100 g selon les critères de Carpenter et Coustan), montrait que la glycémie à jeun avec un seuil à 0,84 g/l (4,7 mmol/l) avait de meilleures performances diagnostiques que le test de O'Sullivan avec un seuil à 1,40 g/l (7,8 mmol/l) puisqu'elle permettait de classer sans erreur les femmes dans 75,5 % des cas contre 62,4 % des cas pour le test de O'Sullivan (84).

La plus large étude prospective a été conduite chez 5 010 femmes brésiliennes chez qui la prévalence du diabète gestationnel était estimée à 7,6 % (après HGPO 75 g selon les critères de l'OMS 1999). Dans cette étude, la valeur seuil de la glycémie à jeun qui permettait d'optimiser la sensibilité et la spécificité pour le dépistage du diabète gestationnel était égale à 0,84 g/l (4,7 mmol/l). Pour cette valeur, la sensibilité du test était de 69 %, sa spécificité de 68 %. La valeur prédictive positive était égale à 15 %, la valeur prédictive négative égale à 97 % et la réalisation du test diagnostique était nécessaire chez 35 % des femmes (100).

Aucune étude ne permet de conclure sur l'existence d'un seuil pour la glycémie à jeun au-dessus duquel il n'est pas utile de réaliser un test de charge en glucose complémentaire pour porter le diagnostic de diabète gestationnel. Dans une cohorte rétrospective de 512 femmes, une glycémie à jeun supérieure à 1,05 g/l (5,8 mmol/l) avait une valeur prédictive positive de diabète gestationnel, défini par l'HGPO 100 g selon les critères du NDDG, de 96 % (88), mais le nombre de femmes ayant une glycémie à jeun pathologique était faible (n = 24).

V.3.2. La glycémie au hasard dans la journée

Cette méthode n'est recommandée par aucune société savante internationale (cf. *annexe 1*). Selon l'ACOG, elle ne serait pas assez sensible (7) et pour certains auteurs, les variations des glycémies postprandiales et après charge en glucose varieraient de façon importante avec le terme de la grossesse (80). Se pose également la question de la variabilité intra-individuelle dépendant de l'alimentation. Aucune publication concernant la période spécifique de la grossesse n'a été identifiée.

V.3.3. Les protéines glyquées

La glycation des protéines est un processus non enzymatique de liaison du glucose aux protéines plasmatiques qui est fonction du temps d'exposition de la protéine, soit de sa durée de vie, et de la concentration en glucose.

Alors que les protéines glyquées sont largement utilisées en dehors de la grossesse, au moins pour l'HbA1c, leur utilisation comme test de dépistage du diabète gestationnel poserait plusieurs problèmes (85) :

- les femmes enceintes ont des glycémies à jeun plus basses que les femmes non enceintes ;
- les femmes enceintes ont des glycémies postprandiales plus élevées que les femmes non enceintes ;
- l'érythropoïèse est augmentée pendant la grossesse : la population érythrocytaire des femmes enceintes est donc plus jeune et le taux d'HbA1c de ces patientes est moins élevé que celui des femmes non enceintes ;
- lors du diagnostic du diabète gestationnel, le temps depuis le début de l'intolérance glucidique peut être court.

Leur intérêt dans le dépistage du diabète gestationnel semble limité, même dans des populations à prévalence très élevée de diabète gestationnel, et la qualité de la littérature sur ce sujet est médiocre.

— *Fructosamine*

La fructosamine témoigne du niveau glycémique moyen des 1 à 3 semaines précédant le prélèvement (101), ce qui constitue un avantage théorique sur l'HbA1c, témoin plus tardif de l'hyperglycémie chronique (2 à 3 mois). Sa valeur diagnostique en dehors de la grossesse et lors de la grossesse n'est pas démontrée.

La valeur moyenne normale de la fructosamine diminue avec le terme de la grossesse chez la femme non diabétique (102-104), ce qui s'explique par, d'une part, la diminution de la glycémie moyenne avec la progression de la grossesse et, d'autre part, la diminution dans le même temps des protéines plasmatiques, du fait de l'hémodilution.

Dans une étude chez 765 femmes recrutées de façon consécutive dans un département d'obstétrique hollandais, 27 avaient un diabète gestationnel (diagnostiqué uniquement chez les femmes à risque et défini selon les critères de l'OMS 1985), le poids de naissance des enfants était plus élevé chez les femmes ($n = 152$) avec un dosage de la fructosamine $\geq 2,30$ mmol/l au 2^e ou 3^e trimestre de la grossesse que chez les autres ($n = 596$) : $3\,364\text{ g} \pm 577\text{ g}$ versus $3\,282\text{ g} \pm 585\text{ g}$ ($p < 0,05$). Ce marqueur n'expliquait qu'une variation de 1,4 % du poids de naissance contre 10 % pour la consommation de tabac et 6,5 % pour le poids maternel avant la grossesse(105).

Le dosage de la fructosamine pour le diagnostic du diabète gestationnel manquerait de sensibilité (102,106,107) sauf dans une étude (104) où le niveau glycémique des femmes diabétiques étudiées était très élevé (glycémie moyenne à jeun = 1,43 g/l soit 8,0 mmol/l).

Il n'existait pas de différence entre les valeurs moyennes de fructosamine chez les femmes présentant un diabète gestationnel (défini après HGPO 100 g selon les critères de O'Sullivan), et les femmes qui n'avaient pas de diabète gestationnel, alors que leurs glycémies à jeun différaient significativement, 1,07 g/l (6,0 mmol/l) *versus* 0,82 g/l (4,6 mmol/l) (106).

Dans une étude espagnole où la prévalence du diabète gestationnel était égale à 46,2 %, la sensibilité de la fructosamine pour le dépistage du diabète gestationnel était de 8,3 % et la spécificité de 100 %. Par comparaison, la sensibilité du test de O'Sullivan était de 100 % sur cette population de 104 femmes(102).

— *Hémoglobine glyquée*

Le problème des valeurs de référence d'hémoglobine glyquée utilisées pendant la grossesse se pose. Il existerait une différence entre les valeurs de référence obtenues par CLHP (chromatographie liquide haute performance, méthode non standardisée) en dehors et avec la grossesse. Dans une étude chez des volontaires sains (108), les valeurs mesurées entre les 2,5^e et 97,5^e percentiles étaient de (3,49 % – 4,9 %) en dehors de la grossesse et de (3,2 % – 4,3 %) chez les femmes enceintes. Ces résultats sont donnés à titre indicatif car la méthode utilisée dans cette étude (CLHP) n'est pas la méthode de référence pour le dosage de l'HbA1c. Les valeurs normales d'HbA1c ne semblent pas varier avec la progression de la grossesse (103,108).

Il pourrait exister une superposition de la distribution des valeurs d'HbA1c chez les femmes indemnes et chez les femmes atteintes de diabète gestationnel ce qui confère à ce marqueur une faible sensibilité et le rend inutilisable en dépistage du diabète gestationnel. Ainsi, au sein d'une population de 561 femmes, avec une prévalence de diabète gestationnel de 12,8 % (défini après HGPO 75 g selon les critères de l'OMS 1999), les valeurs moyennes d'HbA1c, mesurée par chromatographie, différaient entre les femmes indemnes de diabète gestationnel (4,65 %) et les femmes qui avaient un diabète gestationnel (4,85 %). Mais l'utilisation d'une valeur seuil d'HbA1c égale à la moyenne chez les femmes indemnes plus 2 déviations standard (5,62 %) ne permettait de dépister que 10 % des diabètes gestationnels alors que 3 % des femmes indemnes dépassaient ce seuil, et l'utilisation d'une valeur seuil d'HbA1c égale à la moyenne chez les femmes indemnes plus 1 déviation standard (5,13 %) ne permettait de dépister que 29 % des diabètes gestationnels alors que 15 % des femmes indemnes dépassaient ce seuil (109).

V.3.4. Le petit déjeuner test

Le caractère non physiologique de la charge orale en glucose a incité à proposer un petit déjeuner test en alternative pour le dépistage et le diagnostic du diabète gestationnel.

La réponse glycémique à un petit déjeuner standardisé est inférieure à celle observée après charge orale en glucose et ne semble pas être modifiée par le terme de la grossesse (110), au contraire des charges orales en glucose.

Toutefois, les valeurs seuils pour le dépistage et le diagnostic du diabète gestationnel restent à définir.

V.3.5. La glycémie capillaire

L'avantage de la mesure de la glycémie capillaire par lecteurs de glycémie pour le dépistage du diabète gestationnel est la facilité d'utilisation, l'obtention d'un résultat immédiat et son faible coût.

Le principal problème est la précision de cette méthode, c'est-à-dire la capacité du test à produire le même résultat quand il est répété plusieurs fois sur le même échantillon. La précision est estimée par les coefficients de variation (CV) qui varient de 6,8 % à 8,2 % pour la première génération de lecteurs, alors que la limite cliniquement acceptable est de 3,5 %, qui correspond à la moitié du coefficient de variation interindividuel pour la mesure de la glycémie. Le manque de précision doit induire une baisse de la valeur seuil pour ne pas perdre en sensibilité, ce qui induit une baisse de la spécificité et donc la nécessité de réaliser un test diagnostique chez un grand nombre de sujets (111). Les lecteurs de nouvelle génération ont une précision beaucoup plus correcte (2,7 % +/- 1 % pour le sang total capillaire) et pourraient être utilisés dans des programmes de dépistage, sous réserve d'une stabilité de la précision à travers le temps, ce qui n'est pas actuellement validé.

L'exactitude, c'est-à-dire la capacité à produire un résultat proche de la vraie valeur, en revanche est acceptable puisque les coefficients de corrélation avec la glycémie sanguine variaient entre 0,73 et 0,91 (85).

V.3.6. La glycosurie

La réalisation systématique d'une glycosurie à chaque visite prénatale date d'une époque où cet examen était le principal moyen diagnostique disponible et était indispensable au suivi de la prise en charge du diabète gestationnel.

Les corrélations entre glycémie plasmatique et glycosurie sont médiocres en raison du seuil rénal de passage urinaire du glucose qui est abaissé pendant la grossesse, avec des variations interindividuelles importantes. Quelle est alors la place de la glycosurie aujourd'hui ?

— *Glycosurie précoce : facteur prédictif de diabète gestationnel ?*

La présence d'une glycosurie au cours des 2 premiers trimestres de la grossesse est-elle corrélée au diagnostic de diabète gestationnel, réalisé entre la 24^e et la 28^e semaine de grossesse ?

Une étude rétrospective chez 2 745 femmes nord-américaines montrait que l'incidence du diabète gestationnel (défini après HGPO 100 g - critères NDDG, réalisée entre la 24^e et 28^e semaine de grossesse) était de 12,8 % chez les femmes avec au moins une glycosurie positive pendant les 2 premiers trimestres (1,7 % des femmes) et de 2,9 % chez les femmes avec une glycosurie toujours négative. La différence était significative. Une glycosurie positive au cours des 2 premiers trimestres de la grossesse était un facteur prédictif de diabète gestationnel avec une sensibilité de 7,1 %, une spécificité de 98,5 %, une valeur prédictive positive de 12,8 % et une valeur prédictive négative de 97,1 %. La présence d'une glycosurie chez les femmes atteintes de diabète gestationnel était associée à une mise sous insuline plus fréquente, chez 67 % d'entre elles, contre 19 % chez les femmes avec diabète gestationnel mais sans glycosurie (112).

Dans une étude prospective chez 1 853 femmes avec une prévalence de diabète gestationnel de 1,45 %, la présence d'une glycosurie était associée à une valeur prédictive positive de diabète gestationnel (diagnostiqué sur HGPO 100 g - critères NDDG, réalisée à la 32^e semaine de grossesse) de 50 % (33).

Est-il indiqué compte tenu de ces résultats de réaliser un dépistage plus précoce de diabète gestationnel chez les femmes avec une glycosurie positive ?

— *Glycosurie : facteur prédictif de morbidité périnatale ?*

La glycosurie est-elle un marqueur indépendant de morbidité périnatale, chez les femmes non porteuses d'un diabète gestationnel, en particulier pour les glycosuries réalisées au 3^e trimestre, c'est-à-dire après la date théorique de dépistage du diabète gestationnel ?

Cette interrogation se justifie dans la mesure où il existerait une augmentation significative du risque de complications materno-fœtales chez les femmes ayant une seule valeur anormale après charge de 100 g de glucose et donc non étiquetées « diabète gestationnel » (26). L'étude de Gribble chez 2 956 femmes indemnes de diabète gestationnel (diagnostiqué après HGPO 100 g - critères NDDG, réalisée entre la 24^e et 28^e semaine de grossesse) montrait que chez les femmes avec une glycosurie positive au 3^e trimestre de la grossesse (8,6 % des femmes), seul le ratio moyen poids de naissance/50^e percentile du poids de naissance pour l'âge gestationnel des enfants était supérieur à celui observé chez les enfants de femmes avec glycosurie négative. Il n'y avait pas de différence pour les autres éléments majeurs associés à la morbidité périnatale, ce qui conduisait l'auteur à proposer que la glycosurie ne soit plus réalisée au 3^e trimestre (112).

V.4. Conclusion

Les recommandations sur les tests diagnostiques sont très hétérogènes, aussi bien sur les tests à réaliser que sur les seuils diagnostiques qui définissent le diabète gestationnel.

Les stratégies diagnostiques en 1 temps sont basées sur la réalisation d'une HGPO 75 g. Les stratégies diagnostiques en 2 temps sont basées sur la réalisation d'un test de dépistage (HGPO 50 g, dit test de « O'Sullivan »), puis d'un test diagnostique (HGPO 100 g ou HGPO 75 g) qui confirme ou non le diagnostic de diabète gestationnel chez les femmes dépistées positivement. Une stratégie diagnostique en 1 temps pourrait réduire les désagréments liés à l'HGPO : nausées, vomissements, sensations de malaise, et/ou limiter le nombre de femmes qui dépistées positives ne réaliseraient pas le second test diagnostique.

Il n'existe pas de méthode diagnostique de référence *gold standard* pour le diabète gestationnel. La méthode de référence traditionnellement retenue, l'HGPO 100 g, s'est imposée historiquement sans que ne soit établie *a priori* l'association entre un test anormal et la survenue de complications périnatales. La qualité métrologique des outils en termes de sensibilité, de spécificité et de valeurs prédictives est donc difficile à interpréter.

Les critères de Carpenter et Coustan pour le diagnostic de diabète gestationnel après HGPO 100 g sont inférieurs aux critères NDDG, ce qui conduit à des chiffres de prévalence plus élevés. Il n'existe pas de données permettant de déterminer la supériorité des critères du NDDG ou de ceux de Carpenter et Coustan pour prédire la morbidité périnatale, le risque de complications étant proportionnel à la glycémie.

Les valeurs seuils après charge en glucose de 75 g pour le diagnostic de diabète gestationnel ont été définies de manière arbitraire pendant la grossesse, en particulier sans lien préalablement démontré avec la morbidité périnatale.

La reproductibilité des tests diagnostiques a été peu étudiée mais semble modérée. Elle pourrait également varier avec le terme de la grossesse. Par ailleurs, l'heure du dernier repas influencerait le niveau de la glycémie maternelle même après charge en glucose.

Les données de la littérature concernant les méthodes dites alternatives (dosages de la glycémie à jeun ou non, de la glycosurie, de l'hémoglobine glyquée) sont insuffisantes pour conclure sur les performances et l'intérêt de ces méthodes pour le diagnostic du diabète gestationnel.

D'après la revue systématique du *Health Technology Assessment* (2002) (47), un dépistage du diabète gestationnel à partir de la glycémie à jeun présenterait des avantages en termes d'acceptabilité et de coût. Des études prospectives pronostiques complémentaires chez des femmes avec une glycémie à jeun normale et une réponse glycémique anormale après test de charge en glucose seraient cependant nécessaires pour conclure sur l'efficacité d'un dépistage basé uniquement sur la mesure de la glycémie à jeun.

ANNEXE 1. LES RECOMMANDATIONS INTERNATIONALES SUR LE DÉPISTAGE ET LE DIAGNOSTIC DU DIABÈTE GESTATIONNEL

Recommandations (année, pays)	Dépistage			Diagnostic	
	Recommandé Systématique ou ciblé	Méthode (date)	Valeur seuil (glycémie mesurée sur plasma veineux)	Méthode	Critères recommandés
ADA (2004) États-Unis (13)	Oui Ciblé	O'Sullivan 50 g (24-28 ^e semaine) OU HGPO 75 g (24-28 ^e semaine)	≥ 1,30 g/l (7,2 mmol/l) OU ≥ 1,40 g/l (7,8 mmol/l) à 1 heure cf. critères diagnostiques	HGPO 100 g OU HGPO 75 g	Carpenter et Coustan * ADA **
US Preventive Task force (2003) États-Unis (16)		Pas de recommandations		Pas de recommandations	
ACOG (2001) États-Unis (7)	Oui Ciblé	O'Sullivan 50 g (24-28 ^e semaine)	≥ 1,30 g/l (7,2 mmol/l) OU ≥ 1,40 g/l (7,8 mmol/l) à 1 heure	HGPO 100 g	NDDG * ou Carpenter et Coustan *
SIGN (2001) Écosse (8)	Oui Systématique	Glycosurie (à chaque visite) ET glycémie à jeun ou non (à la 1 ^{re} visite et à la 28 ^e semaine ou en cas de glycosurie +)	≥ 1 g/l (5,5 mmol/l) § OU ≥ 1,26 g/l (7,0 mmol/l) §§	HGPO 75 g	SIGN 2001 **
OMS (1999) International (6)	Oui Systématique	HGPO 75 g (24-28 ^e semaine)	{ ≥ 1,26 g/l (7,0 mmol/l) à jeun ET ≥ 1,40 g/l (7,8 mmol/l) à 2 heures OU ≥ 2,0 g/l (11,1 mmol/l) à 2 heures	HGPO 75 g	OMS 1999 ** (idem dépistage)

*Cf. *tableau 1*, ** cf. *tableau 8*, † diagnostic de diabète gestationnel d'emblée si glycémie à 1 heure ≥ (10,3 mmol/l), # diagnostic de diabète gestationnel d'emblée si glycémie à jeun ≥ 1,26 g/l (7 mmol/l) ou si glycémie à 1 heure ≥ 2 g/l (11,1 mmol/l).

Annexe 1. Les recommandations internationales sur le dépistage et le diagnostic du diabète gestationnel (suite).

Recommandations (année)	Dépistage			Diagnostic	
	Recommandé Systématique ou ciblé	Méthode (date)	Valeur seuil (glycémie mesurée sur plasma veineux)	Méthode	Critères recommandés
ADIPS (1998) Australie (9)	Oui Systématique	O'Sullivan 50 g OU HGPO 75 g (26-28 ^e semaine)	≥ 1,40 g/l (7,8 mmol/l) à 1 heure ≥ 1,46 g/l (8,1 mmol/l) à 1 heure	HGPO 75 g	ADIPS 1998 **
CMA (1998) Canada (10)	Oui Ciblé	O'Sullivan 50 g (24-28 ^e semaine)	≥ 1,40 g/l † (7,8 mmol/l) à 1 heure	HGPO 100 g OU HGPO 75 g	Carpenter et Coustan * OU CMA 1998 **
4^e conférence internationale sur DG (1998) (14)	Oui Ciblé	O'Sullivan 50 g (24-28 ^e semaine) OU HGPO 75 g (24-28 ^{ème} semaine)	≥ 1,30 g/l (7,2 mmol/l) OU ≥ 1,40 g/l # (7,8 mmol/l) à 1 heure cf. critères diagnostiques	HGPO 100 g OU HGPO 75 g	Carpenter et Coustan * ADA **
Alfediam (1996) France (12)	Oui Systématique	O'Sullivan 50 g (24-28 ^{ème} semaine)	≥ 1,30 g/l † (7,2 mmol/l) † à 1 heure	HGPO 100 g	Carpenter et Coustan *
CNGOF (1996) France (11)	Oui Systématique	O'Sullivan 50 g	≥ 1,30 g/l † (7,2 mmol/l) OU 1,40 g/l † (7,8 mmol/l) † à 1 heure	HGPO 100 g	Carpenter et Coustan *
PNCG (1996) Royaume-Uni (57)	Oui Systématique	Glycosurie (à chaque visite) ET glycémie à jeun ou non (à la 1 ^{re} visite et à la 28 ^e semaine ou en cas de glycosurie +)	≥ 1 g/l (5,5 mmol/l) § OU ≥ 1,26 g/l (7,0 mmol/l) §§	HGPO 75 g	PNCG **

* Cf. *tableau 1*, ** cf. *tableau 8*, § glycémie à jeun ou à distance des repas (plus de 2 heures), §§ glycémie postprandiale (dans les 2 heures suivant un repas), † diagnostic de diabète gestationnel d'emblée si glycémie à 1 heure ≥ 2 g/l (11,1 mmol/l).

ANNEXE 2. RÉSULTATS ET ANALYSE CRITIQUE DE L'ÉTUDE AUSTRALIENNE ACHOIS

L'étude ACHOIS (*Carbohydrate Intolerance Study in Pregnancy*) est une étude multicentrique réalisée sur le principe d'un essai thérapeutique dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de la prise en charge associant diététique, surveillance glycémique et éventuellement traitement par insuline chez des femmes ayant un diabète gestationnel « modéré ». Le principal critère d'évaluation était un critère composite « *serious perinatal complications* » associant les décès néonataux et des événements liés à la morbidité néonatale : dystocie de l'épaule, fracture osseuse et paralysie nerveuse (71).

Les résultats et l'analyse critique qui suivent ne concernent que ce qui a trait à ce critère de jugement principal.

I. RÉSULTATS

Le taux de *serious perinatal complications* était significativement plus élevé chez les nouveau-nés des femmes du groupe *routine care* (n = 510) non traitées : 4 %, que chez les nouveau-nés des femmes du groupe *intervention* (n = 490) : 1 % (p = 0,04).

Il y avait 5 décès dans le groupe *routine care* : 3 décès intra-utérins (2 étaient inexpliqués et 1 était associé à la survenue d'une pré-éclampsie) et 2 décès à la naissance (l'un associé à une anomalie congénitale létale et l'autre à une asphyxie au moment du travail – hémorragique).

Seize nouveau-nés (3 %) avaient une dystocie de l'épaule dans le groupe *routine care* versus 7 (1%) dans le groupe *intervention*. Un nouveau-né avait une fracture osseuse et 3 nouveau-nés une paralysie nerveuse dans le groupe *routine care*. Il n'y avait ni fracture osseuse ni paralysie nerveuse chez les nouveau-nés des femmes du groupe *intervention*.

L'analyse par sous-groupe distinguant les différents événements (décès, dystocie de l'épaule, fracture osseuse et paralysie nerveuse) ne montrait pas de différence statistiquement significative entre les groupes *routine care* et *intervention*.

II. ANALYSE CRITIQUE

II.1. Méthodologie de l'étude

II.1.1. Éthique

Les femmes du groupe *routine care* avaient un diabète gestationnel (cf. *infra*). Elles ont cependant reçu une plaquette leur expliquant qu'elles n'avaient pas de diabète gestationnel.

II.1.2. Processus d'éligibilité

Deux étapes étaient distinctes dans le processus d'éligibilité :

- Étape 1 = « dépistage » : 1^{re} sélection des femmes sur la présence de facteurs de risque de diabète gestationnel (lesquels ? ils ne sont pas précisés dans l'article) ou test de O'Sullivan positif (seuil à 1,40 g/l). Le nombre de femmes présentant ces critères de « dépistage positif » (un/des facteurs de risque ou un test de O'Sullivan positif) n'est pas précisé. Le dénominateur est également

inconnu : toutes les femmes avaient-elles été dépistées ? de la même façon dans tous les centres ?

- Étape 2 = « diagnostic » : 2^e phase de sélection des femmes « dépistées positives » sur les résultats de l'HGPO 75 g. Étaient éligibles les femmes présentant un/des facteurs de risque de diabète gestationnel ou un test de O'Sullivan positif et qui avaient : une glycémie à jeun < 7,8 mmol/l et une glycémie à 2 heures comprise entre 7,8 mmol/l et 11,1 mmol/l. Les femmes en deçà de ces seuils étaient considérées comme « normales » (n ?). Les femmes qui avaient un diabète selon les critères OMS de 1985 ¹¹ étaient également non éligibles (n ?).

II.1.3. Violation du protocole

Les femmes éligibles étaient des femmes qui avaient une intolérance au glucose selon les critères définis par l'OMS en 1985 ¹ (et donc un diabète gestationnel).

Plus de 20 % (au moins 1 sur 5 selon les termes de l'article, le nombre exact n'est pas précisé) des femmes incluses dans le groupe *routine care* étaient des femmes non éligibles c'est-à-dire des femmes dont les glycémies à jeun et 2 heures après HGPO 75 g étaient inférieures aux seuils retenus comme critères d'éligibilité (mais qui avaient soit un ou des facteurs de risque de diabète gestationnel soit un test de O'Sullivan positif).

II.1.4. Biais de sélection : problème de randomisation ?

Les 2 groupes n'étaient pas comparables.

Dans un essai randomisé, le tirage au sort doit permettre de répartir de façon aléatoire les facteurs pronostiques (facteurs de risque ou de confusion potentiels). Or, 3 facteurs qui sont aussi des facteurs de risque de diabète gestationnel étaient significativement plus fréquents dans le groupe *intervention* : l'âge élevé, le groupe ethnique d'origine asiatique et la multiparité.

II.1.5. Ajustement partiel

Les facteurs d'ajustement retenus étaient les seuls facteurs significativement différents entre les 2 groupes : l'âge, le groupe ethnique et la parité.

Il n'y a pas eu d'ajustement sur les centres (il s'agit d'une étude multicentrique) ni sur l'IMC qui est un facteur de risque important à prendre en compte pour des études d'observation et des essais thérapeutiques sur le thème.

Sur ce point, il faut souligner que l'IMC (calculé au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse) des femmes incluses dans l'essai était élevé : 50 % des femmes du groupe *intervention* avaient un IMC $\geq 26,8$ kg/m² et 75 % des femmes du groupe *routine care* avaient un IMC $\geq 26,0$ kg/m².

II.2. Résultats

L'analyse des résultats est limitée au critère de jugement principal *serious perinatal outcome*.

II.2.1. Les décès (n = 5) observés dans le groupe *routine care*

L'association entre diabète gestationnel et mortalité est jusqu'à présent toujours débattue. Depuis 1985 aucune étude n'a retrouvé cette association (rapport de l'AHRQ 2003) (23).

¹¹ Critères OMS pour le diabète – HGPO 75 g (1985) : glycémie à jeun $\geq 7,8$ mmol/l (1,40 g/l) ou glycémie à 2 heures $\geq 11,1$ mmol/l (2 g/l).

Cette association est donc inattendue et le chiffre de 1 % de décès paraît considérable d'autant que les femmes du groupe *routine care* avaient moins de facteurs de risque que les femmes du groupe *intervention*.

Cependant, comme cela est précisé dans la discussion, l'âge gestationnel au moment de l'accouchement plus bas dans le groupe *intervention* (lié au déclenchement du travail plus fréquent dans ce groupe) pourrait avoir contribué à sous-estimer les *serious perinatal outcomes* dans ce groupe.

Dans tous les cas (même si c'est peu probable), il aurait été intéressant de savoir si au moins l'un de ces décès était survenu chez des femmes « normales » qui composent au moins 20 % du groupe *routine care*.

II.2.2. Pertinence du critère composite *serious perinatal complications*

Est-il pertinent de grouper sous le même critère composite (1) critère de mortalité : décès et (2) critères de morbidité : dystocies de l'épaule, fractures osseuses et paralysie nerveuse ? Pris indépendamment, ces critères de jugement (mortalité – morbidité) n'étaient pas significativement différents entre les 2 groupes.

Bien qu'elles soient les critères de jugement pertinents (par rapport à la macrosomie), les dystocies de l'épaule, fractures et paralysies nerveuses peuvent-elles être qualifiées de *serious perinatal outcomes* ? D'après le rapport de l'AHRQ (2003) (23), 80 % à 90 % des lésions du plexus brachial se résolvent au cours de la première année de vie et plus de 95 % des fractures claviculaires guérissent en quelques mois sans problèmes résiduels.

II.2.3. Devenir des femmes « normales » non éligibles incluses dans le groupe *routine care*

L'analyse de l'article ne permet pas de savoir :

- si ces femmes « normales » ont été exclues des analyses ;
- ce que ces femmes « normales » sont devenues : ont-elles finalement bénéficié d'un traitement diététique ou par insuline ? (3 % des femmes du groupe *routine care* ont reçu de l'insuline) ; ont-elles eu des *serious perinatal outcomes* ? dans quelles proportions ?

Il aurait été également intéressant d'avoir ces informations chez les femmes diabétiques de ce groupe *routine care*.

II.2.4. *Number needed to treat to benefit* et *number needed to treat to harm*

Sur 100 femmes traitées selon le protocole :

- 3 femmes en tireraient des bénéfices (3 *serious perinatal outcomes* seraient évités) ;
- 10 femmes auraient un préjudice « déclenchement du travail » ;
- 10 nouveau-nés seraient admis en réanimation néonatale (*neonatal nursery*).

III. CONCLUSION

Il ne paraît pas raisonnable, malgré l'intérêt de cette étude, de conclure de façon catégorique sur l'efficacité du traitement (prise en charge associant diététique, surveillance glycémique ± insuline) du diabète gestationnel. Certains biais (biais de sélection, inclusion de femmes « normales » dans le groupe *routine care*) vont dans le sens d'un effet de la prise en charge mais certains biais de confusion (en particulier l'âge gestationnel à la naissance, la réalisation d'un déclenchement) incitent à la prudence quant à l'interprétation des résultats.

La question du dépistage qui est également liée à la qualité des outils diagnostiques n'est pas tranchée.

RÉFÉRENCES

1. Fontaine P. Les excursions glycémiques postprandiales de la femme diabétique enceinte. *Diabet Metab* 2000;26:16-9.
2. Pedersen J. Weight and length at birth of infants of diabetic mothers. *Acta Endocrinol* 1954;16:330-42.
3. Vambergue A. Le diabète gestationnel. *Rev Fr Endocrinol* 1992;37:201-17.
4. Kjos SL, Buchanan TA. Gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999;341(23):1749-56.
5. Uvena-Celebrezze J, Catalano PM. The infant of the woman with gestational diabetes mellitus. *Clin Obstet Gynecol* 2000;43(1):127-39.
6. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Geneva: WHO; 1999.
7. American College of Obstetricians and Gynecologists. Gestational diabetes. ACOG practice bulletin clinical management guidelines for obstetrician gynecologists number 30, september 2001. *Obstet Gynecol* 2001;98(3):525-38.
8. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of diabetes in pregnancy. A national clinical guideline. Aberdeen: SIGN; 2001.
9. Hoffman L, Nolan C, Wilson JD, Oats JJ, Simmons D. Gestational diabetes mellitus-management guidelines. The Australian Diabetes in Pregnancy Society. *Med J Austr* 1998;169(2): 93-7.
10. Canadian Medical Association. 1998 clinical practice guidelines for the management of diabetes in Canada. *Can Med Assoc J* 1998;159(8 Suppl):S1-29.
11. Collège national des gynécologues et obstétriciens français. Le diabète gestationnel. Recommandations. Paris CNGOF; 1996.
12. Lassmann-Vague V, Basdevant A, Cathelineau G, Fenichel P, Laborde D, Mouroux D, *et al.* Grossesse et contraception chez la femme diabétique : diabète gestationnel. Paris : Alfediam, 1996.
13. American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes care* 2004;27(Suppl 1):88-90.
14. Proceedings of the 4th international workshop-conference on gestational diabetes mellitus. Chicago, Illinois, USA. 14-16 march 1997. *Diabetes care* 1998;21(Suppl 2):B1-167.
15. American Diabetes Association. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003;26 (Suppl): S5-20.
16. US Preventive Services Task Force, Brody SC, Harris MD, Lohr K. Screening for Gestational Diabetes: a Summary of the Evidence for the US Preventive Services Task Force. Rockville: AHRQ; 2003.
17. O'Sullivan JB. Criteria for the glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes* 1964;13:278-85.

18. Forest JC, Garrido-Russo M, Lemay A, Carrier R, Dube JL. Reference values for the oral glucose tolerance test at each trimester of pregnancy. *Am J Clin Pathol* 1983;80(6):828-31.
19. Sacks DA, Greenspoon JS, Abu-Fadil S, Henry HM, Wolde-Tsadik G, Yao JF. Toward universal criteria for gestational diabetes: the 75-gram glucose tolerance test in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172(2 Pt 1):607-14.
20. Naylor CD. Diagnosing gestational diabetes mellitus: is the gold standard valid? *Diabetes care* 1989;12:565-72.
21. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. National Diabetes Data Group. *Diabetes* 1979;28(12):1039-57.
22. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144:768-73.
23. Brody SC, Harris R, Lohr K. Screening for gestational diabetes: a summary of the evidence for the US Preventive Services Task Force. *Obstet Gynecol* 2003;101(2):380-92.
24. Agency for Healthcare Research and Quality. Screening for gestational diabetes mellitus. Rockville: AHRQ; 2003.
25. Naylor CD, Sermer M, Chen E, Sykora K. Cesarean delivery in relation to birth weight and gestational glucose tolerance: pathophysiology or practice style? Toronto Tri-hospital Gestational Diabetes Investigators. *JAMA* 1996; 275:1165-70.
26. Sermer M, Naylor CD, Gare DJ, Kenshole AB, Ritchie JW, Farine D, *et al.* Impact of increasing carbohydrate intolerance on maternal-fetal outcomes in 3637 women without gestational diabetes. The Toronto Tri-hospital Gestational Diabetes Project. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173(1):146-56.
27. Tallarigo L, Giampietro O, Penno G, Miccoli R, Gregori G, Navalesi R. Relation of glucose tolerance to complications of pregnancy in non diabetic women. *N Engl J Med* 1986;315(16):989-92.
28. Scholl TO, Sowers M, Chen X, Lenders C. Maternal glucose concentration influences fetal growth, gestation, and pregnancy complications. *Am J Epidemiol* 2001; 154:514-20.
29. Ray JG, Vermeulen MJ, Shapiro JL, Kenshole AB. Maternal and neonatal outcomes in pregestational and gestational diabetes mellitus, and the influence of maternal obesity and weight gain: the DEPOSIT study. Diabetes Endocrine Pregnancy Outcome Study in Toronto. *Q J Med* 2001;94(7):347-56.
30. Moses RG, Moses J, Davis WS. Gestational diabetes: do lean young caucasian women need to be tested? *Diabetes care* 1998;21(11):1803-6.
31. Schmidt MI, Duncan BB, Reichelt AJ, Branchtein L, Matos MC, Forti AC, *et al.* Gestational diabetes mellitus diagnosed with a 2-h 75-g oral glucose tolerance test and adverse pregnancy outcomes. *Diabetes care* 2001; 24(7):1151-5.
32. Deerochanawong C, Putiyanun C, Wongsuryrat M, Serirat S, Jinayon P. Comparison of National Diabetes Data Group and World Health Organization criteria for detecting gestational diabetes mellitus. *Diabetologia* 1996; 39(9):1070-3.

33. Griffin ME, Coffey M, Johnson H, Scanlon P, Foley M, Stronge J, *et al.* Universal vs. risk factor-based screening for gestational diabetes mellitus: detection rates, gestation at diagnosis and outcome. *Diabetic Med* 2000;17(1):26-32.
34. Nasrat HA, Ardawi MS, Abalkhail BA. The diagnosis of 'pathological hyperglycaemia' in gestational diabetes in a high risk obstetric population. *Diabet Med* 1996;13:861-7.
35. Gestation and Diabetes in France Study Group. Multicenter survey of diabetic pregnancy in France. *Diabetes care* 1991;14(11):994-1000.
36. Homko CJ. The interrelationship between ethnicity and gestational diabetes in fetal macrosomia. *Diabetes care* 1995;18:1442-5.
37. Hod M, Merlob P, Friedman S, Schoenfeld A, Ovadia J. Gestational diabetes mellitus. A survey of perinatal complications in the 1980s. *Diabetes* 1991;40(Suppl 2):74-8.
38. Weeks JW, Major CA, De Veciana M, Morgan MA. Gestational diabetes: does the presence of risk factors influence perinatal outcome? *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:1003-7.
39. Schwartz R, Teramo KA. What is the significance of macrosomia? *Diabetes care* 1999;22(7):1201-5.
40. Naylor CD, Sermer M, Chen E, Farine D. Selective screening for gestational diabetes mellitus. Toronto Tri-hospital Gestational Diabetes Project Investigators. *New England J Med* 1997;337(22):1591-6.
41. Sacks DA, Abu-Fadil S, Karten GJ. Screening for gestational diabetes with the one-hour 50-g glucose test. *Obstet Gynecol* 1987;70:89-93.
42. Danilenko-Dixon DR, Van Winter JT, Nelson RL, Ogburn PLJ. Universal versus selective gestational diabetes screening: application of 1997 American Diabetes Association recommendations. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181(4):798-802.
43. Solomon CG, Willett WC, Carey VJ, Rich-Edwards J, Hunter DJ, Colditz GA, *et al.* A prospective study of pregravid determinants of gestational diabetes mellitus. *JAMA* 1997;278(13):1078-83.
44. Blondel B, Supernant K, du Mazaubrun C, Breart G. Enquête nationale périnatale 2003. Situation en 2003 et évolution depuis 1998. Paris: Ministère des Solidarités, de la Santé et de la Famille; 2005.
45. Blondel B, Norton J, du Mazaubrun C, Bréart G. Enquête nationale périnatale. Paris: Inserm; 1998.
46. Galtier-Dereure F, Boegner C, Bringer J. Obesity and pregnancy: complications and cost. *Am J Clin Nutr* 2000;71(5):1242S-48.
47. Scott DA, Loveman E, McIntyre L, Waugh N. Screening for gestational diabetes: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2002;6(11):1-172.
48. The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *Int J Gynaecol Obstet* 2002;78(1):69-77.
49. Bryson CL, Ioannou GN, Rulyak SJ, Critchlow C. Association between gestational diabetes and pregnancy-induced hypertension. *Am J Epidemiol* 2003;158(12):1148-53.
50. Vatten LJ, Skjaerven R. Is pre-eclampsia more than one disease? *Br J Obstet Gynecol* 2004;111(4):298-302.

51. Ostlund I, Haglund B, Hanson U. Gestational diabetes and preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;113(1):12-6.
52. Jacobs DJ, Vreeburg SA, Dekker GA, Heard AR, Priest KR, Chan A. Risk factors for hypertension during pregnancy in South Australia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2003;43(6):421-8.
53. Dukler D, Porath A, Bashiri A, Erez O, Mazor M. Remote prognosis of primiparous women with preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;96(1):69-74.
54. Vambergue A, Nuttens MC, Goeusse P, Biauxque S, Lepeut M, Fontaine P. Pregnancy induced hypertension in women with gestational carbohydrate intolerance : the diagest study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;102(1):31-5.
55. Lindsay MK, Graves W, Klein L. The relationship of one abnormal glucose tolerance test value and pregnancy complications. *Obstet Gynecol* 1989;73(1):103-6.
56. Khan KS, Hashmi FA, Rizvi JH. Are non-diabetic women with abnormal glucose screening test at increased risk of pre-eclampsia, macrosomia and caesarian birth? *J Pak Med Assoc* 1995;45(7):176-9.
57. Brown CJ, Dawson A, Dodds R, Gamsu H, Gillmer M, Hall M, *et al.* Report of the Pregnancy and Neonatal Care Group. *Diabetic Med* 1996;13(Suppl 4):S43-S53.
58. Gabbe SG. The gestational diabetes mellitus conferences. Three are history: focus on the fourth. *Diabetes care* 1998;21(Suppl 2):B1-B2.
59. O'Sullivan JB, Mahan CM, Charles D, Dandrow RV. Screening criteria for high-risk gestational diabetic patients. *Am J Obstet Gynecol* 1973;116(7):895-900.
60. Coustan DR, Nelson C, Carpenter MW, Carr SR, Rotondo L, Widness JA. Maternal age and screening for gestational diabetes: a population-based study. *Obstet Gynecol* 1989;73(4):557-61.
61. Rodrigues S, Robinson EJ, Ghezso H, Gray-Donald K. Interaction of body weight and ethnicity on risk of gestational diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 1999;70(6):1083-9.
62. Williams CB, Iqbal S, Zawacki CM, Yu D, Brown MB, Herman WH. Effect of selective screening for gestational diabetes. *Diabetes care* 1999;22(3):418-21.
63. Jimenez-Moleon JJ, Bueno-Cavanillas A, Luna-del-Castillo JD, Lardelli-Claret P, Garcia-Martin M, Galvez-Vargas R. Predictive value of a screen for gestational diabetes mellitus: influence of associated risk factors. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79(11):991-8.
64. Lavin JP. Screening of high-risk and general populations for gestational diabetes. Clinical application and cost analysis. *Diabetes* 1985;34:24-7.
65. Marquette GP, Klein VR, Niebyl JR. Efficacy of screening for gestational diabetes. *Am J Perinatol* 1985;2(1):7-9.
66. Moses R, Griffiths R, Davis W. Gestational diabetes: do all women need to be tested? *Aust NZ J Obstet Gynecol* 1995;35:387-9.

67. Corrado F, Stella NC, Mancuso A, Triolo O, Bruno L, Arsenio AC. Screening for gestational diabetes in Sicily. *J Reprod Med Obstet Gynecol* 1999;44:875-8.
68. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Guide méthodologique : comment évaluer *a priori* un programme de dépistage ? Saint-Denis La Plaine: Anaes; 2004.
69. Tuffnell DJ, West J, Walkinshaw SA. Treatments for gestational diabetes and impaired glucose tolerance in pregnancy (Cochrane review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2003. Oxford: Update Software; 2003.
70. Walkinshaw SA. Dietary regulation for gestational diabetes (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2003. Oxford: Update Software; 2003.(withdrawn)
71. Crowther C, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries B, Robinson EJ. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005;352(24):2477-86.
72. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Principes de dépistage du diabète de type 2. Paris: Anaes; 2003.
73. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes. A systematic review. *Diabetes care* 2002;25(10):1862-8.
74. Vogel N, Burnand B, Vial Y, Ruiz J, Paccaud F, Hohlfeld P. Screening for gestational diabetes: Variation in guidelines. *Eur J Obstet Gynecol Reproduct Biol* 2000;91(1):29-36.
75. Wen SW. Impact of prenatal glucose screening on the diagnosis of gestational diabetes and on pregnancy outcomes. *Am J Epidemiol* 2000;152(11):1009-16.
76. Sermer M, Naylor CD, Gare DJ, Kenshole AB, Ritchie JW, Farine D, *et al.* Impact of time since last meal on the gestational glucose challenge test. The Toronto Tri-hospital Gestational Diabetes Project. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:607-16.
77. Pettitt DJ, Bennett PH, Hanson RL, Narayan KM, Knowler WC. Comparison of World Health Organization and National Diabetes Data Group procedures to detect abnormalities of glucose tolerance during pregnancy. *Diabetes care* 1994;17(11):1264-8.
78. Chan AYM, Swaminathan R, Covkram CS. Effectiveness of sodium fluoride as a preservative of glucose in blood. *Clin Chem* 1989;35(2):315-7.
79. Lind T, Phillips PR. Influence of pregnancy on the 75-g OGTT: a prospective multicenter study. *Diabetes* 1991;40:8-13.
80. Agardh CD, Aberg A, Norden NE. Glucose levels and insulin secretion during a 75 g glucose challenge test in normal pregnancy. *J Intern Med* 1996;240:303-9.
81. Weiss PA, Haeusler M, Kainer F, Purstner P, Haas J. Toward universal criteria for gestational diabetes: relationships between seventy-five and one hundred gram glucose loads and between capillary and venous glucose concentrations. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178(4):830-5.
82. Murphy NJ, Meyer BA, O'Kell RT, Hogard ME. Carbohydrate sources for gestational diabetes mellitus screening. A comparison. *J Reprod Med* 1994;39:977-81.

83. Lamar ME, Kuehl TJ, Cooney AT, Gayle LJ, Holleman S, Allen SR. Jelly beans as an alternative to a fifty-gram glucose beverage for gestational diabetes screening. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181(5 Pt 1):1154-17.
84. Hughes PF, Agarwal M, Newman P, Morrison J. An evaluation of fructosamine estimation in screening for gestational diabetes mellitus. *Diabet Med* 1995;12:708-12.
85. Carr SR. Screening for gestational diabetes mellitus. A perspective in 1998. *Diabetes care* 1998;21(Suppl 2):B14-8.
86. Nahum GG, Huffaker BJ. Racial differences in oral glucose screening test results: establishing race-specific criteria for abnormality in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1993;81:517-22.
87. Landy HJ, Gomez-Marin O, O'Sullivan MJ. Diagnosing gestational diabetes mellitus: use of a glucose screen without administering the glucose tolerance test. *Obstet Gynecol* 1996;87(3):395-400.
88. Atilano LC, Lee-Parritz A, Lieberman E, Cohen AP, Barbieri RL. Alternative methods of diagnosing gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181(5 Pt 1):1158-61.
89. Peruchini D, Fischer U, Spinaz GA, Huch R, Huch A, Lehmann R. Using fasting plasma glucose concentration to screen for gestational diabetes mellitus: prospective population based study. *BMJ* 1999;319:812-4.
90. Espinosa de los Monteros A, Parra A, Carino N, Ramirez A. The reproducibility of the 50-g, 1-hour glucose screen for diabetes in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1993;82: 515-8.
91. Vambergue A, Nuttens MC, Verier-Mine O, Dognin C, Cappoen JP, Fontaine P. Is mild gestational hyperglycaemia associated with maternal and neonatal complications? The Diagest study. *Diab Med* 2000;17: 203-8.
92. Berkus MD, Langer O, Piper JM, Luther MF. Efficiency of lower threshold criteria for the diagnosis of gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 1995;86:892-6.
93. Rust OA, Bofill JA, Andrew ME, Kincaid TA, Stubbs TM, Miller EH, *et al.* Lowering the threshold for the diagnosis of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:961-5.
94. Crowe SM, Mastrobattista JM, Monga M. Oral glucose tolerance test and the preparatory diet. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182(5):1052-4.
95. Harlass FE, MG, Read JA, Brady K. Use of a standard preparatory diet for the oral glucose tolerance test. Is it necessary ? *J Reprod Med* 1991; 36(2):147-50.
96. Catalano PM, Avallone DA, Drago NM, Amini SB. Reproducibility of the oral glucose tolerance test in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:874-81.
97. Burtis CA, Ashwood ER. *Tietz textbook of clinical chemistry.* Philadelphia: W.B Saunders Company; 2002.
98. Henny J. Glucose. In: Siest G, Henny J, Schiele F, ed. *Références en biologie clinique.* Amsterdam: Elsevier; 1990. p. 295-313.

99. Schaefer UM, Songster G, Xiang A, Berkowitz K, Buchanan TA, Kjos SL. Congenital malformations in offspring of women with hyperglycemia first detected during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177(5):1165-71.
100. Reichelt AJ, Spichler ER, Branchtein L, Nucci LB, Franco LJ, Schmidt MI. Fasting plasma glucose is a useful test for the detection of gestational diabetes. Brazilian Study of Gestational Diabetes (EBDG) Working Group. *Diabetes care* 1998;21(8):1246-9.
101. Klonoff DC. Serum fructosamine as a screening test for type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2000;2(4):537-9.
102. Corcoy R, Cerqueira MJ, Pedreno J, Matas J, Codina M, Pou JM, *et al.* Serum fructosamine is not a useful screening test for gestational diabetes. *Eur J Obstet Gynecol Reproduct Biol* 1991;38:217-20.
103. Hartland AJ, Smith JM, Clark PM, Webber J, Chowdhury T, Dunne F. Establishing trimester- and ethnic group-related reference ranges for fructosamine and HbA1c in non-diabetic pregnant women. *Ann Clin Biochem* 1999;36 (Pt 2):235-7.
104. Roberts AB, Baker JR. Serum fructosamine. A screening test for diabetes in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:1027-30.
105. Salemans TH, van Dieijen-Visser MP, Brombacher PJ, Peeters LL. Value of maternal fructosamine in the screening of an unselected population for hyperglycemia-related complications in the newborn. *Am J Perinatol* 1994;11:4-8.
106. Comtois R, Desjarlais F, Nguyen M, Beauregard H. Clinical usefulness of estimation of serum fructosamine concentration as screening test for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:651-4.
107. Bor MV, Bor P, Cevik C. Serum fructosamine and fructosamine-albumin ratio as screening tests for gestational diabetes mellitus. *Arch Gynecol Obstet* 1999;262(3-4):105-11.
108. Parentoni LS, de Faria EC, Bartelega MJLF, Moda VMS, Facin ACC, Castilho LN. Glycated hemoglobin reference limits obtained by high performance liquid chromatography in adults and pregnant women. *Clin Chim Acta* 1998;274:105-9.
109. Loke DF, Chua S, Kek LP, Thai AC, Ratnam S. Glycosylated hemoglobins in pregnant women with normal and abnormal glucose tolerance. *Gynecol Obstet Invest* 1994;37:25-9.
110. Campbell DM, Sutherland HW, Pearson DWM. Maternal glucose response to a standardized test meal throughout pregnancy and postnatally. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:143-6.
111. Carr SR, Slocum J, Tefft L, Haydon B, Carpenter M. Precision of office-based blood glucose meters in screening for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1267-72.
112. Gribble RK, Meier PR, Berg RL. The value of urine screening for glucose at each prenatal visit. *Obstet Gynecol* 1995;86:405-10