

Ministère de l'Education nationale, de
l'Enseignement Supérieur et de la
Recherche Scientifique

REPUBLIQUE DU MALI

Un Peuple Un But Une Foi



Année 2021-2022

**EVALUATION DU PRONOSTIC ASSOCIÉ
AUX ANTI-GADs LORS DES
HYPERGLYCÉMIES DURANT LA
GROSSESSE**

Présenté et soutenu publiquement le 19 / 01 / 2023
devant la Faculté de Médecine et d'odonto-stomatologie

Par Dr Elhadji Mamadou Moussa THIOYE
né le 18/11/1992

Pour obtenir le Diplôme d'Etudes Spécialisées (D.E.S) en
Endocrinologie, Maladies Métaboliques et Nutrition
(E.M.M.N)

JURY

Président	Pr Assa Traoré	SIDIBE	Professeur titulaire
Membre	Pr Youssoufou Joseph	DRABO	Professeur titulaire
Directeur	Pr Demba	DIEDHIOU	Professeur assimilé

Table des matières

Liste des abréviations :	5
Liste des figures :	7
Liste des tableaux :	7
1. INTRODUCTION	8
2. PREMIÈRE PARTIE : REVUE DE LA LITTÉRATURE	11
2.1. Rappel sur le diabète gestationnel :	12
2.2. Système immunitaire	17
3. DEUXIEME PARTIE.....	23
3.1 Cadre de l'étude.....	24
3.2 Méthodologie.....	24
4. Résultats	29
4.1 Caractéristiques métaboliques de la population	30
4.2 Prévalence des anti-GADs.....	30
4.3 Caractéristiques métaboliques des femmes de l'échantillon d'étude avec HDG selon les taux d'anti-GAD	30
4.4 Les résultats biologiques selon le taux d'anti-GAD chez les femmes avec un HDG.....	30
4.5 Les événements maternels et néonataux selon les taux d'anti-GADs	31
5. Discussion	39
5.1 Prévalence des anticorps anti-GAD chez les femmes avec HDG.....	40
5.2 Caractéristiques métaboliques des femmes avec HDG selon la présence des anticorps anti-GAD.....	41
5.3 Evénements de grossesse selon la présence des anti-GADs	41
5.4 Forces et faiblesses de l'étude	42
Références	43
RÉSUMÉ.....	50

DEDICACES

A nos maitres et juges

Au Pr Assa Traoré SIDIBE

Pour la chance que vous nous avez offert de baigner dans cette spécialité si intéressante et riche qu'est l'endocrinologie, les maladies métaboliques et la nutrition. Votre dur labeur a porté ses fruits. Nous ne saurions vous remercier assez. Que le Tout Puissant vous en récompense gracieusement.

Au Pr Youssoufou Joseph DRABO

Maître parmi les maîtres, vous vous êtes dévoué à la transmission de ce savoir que vous avez pu acquérir durant cette si belle carrière.

Au Pr François Djorlo

Avec une si grande sagesse, vous nous avez formé en ayant pour objectif, pour nous, d'atteindre l'excellence que vous incarnez.

Au Pr Demba DIEDHIOU

Au coach de la « team Galsen », pour la rigueur que vous nous avez inculqué, votre sens de l'écoute et votre soutien. Vous nous avez transmis la passion pour la médecine et cette si belle spécialité. Par votre polyvalence vous nous avez soutenu sur tous les plans.

Au Pr Maimouna Ndour MBAYE

Pour votre patiente, la confiance que vous nous avez accordé au sein de votre service et la richesse des missions confiées. Nous espérons ne jamais vous décevoir et que vous continuerez à être fière de nous.

Au Pr Anna SARR

Pour votre rigueur, votre humilité, votre sens du partage. Ce sont là certaines de vos qualités, parmi tant d'autres, qui nous ont marqué le long de notre cursus.

A mes séniors : Dr Djiby Sow, Dr Michel Assane Ndour, Dr Mané Diallo

Grâce à votre complémentarité et votre humilité, nous avons beaucoup appris de vous

A Dr Joseph BASSENE, Dr Amara DIONE, Dr Fatou Kiné GADJI, Dr Charles Mouhamed HALIM, Dr Ndeye Fama Mody NDIAYE, Dr Ely Cheikh Mohamed SY, Dr Keïta, Dr Mahamadou Salif DIARRA et à tous mes autres collègues de la promotion

Pour votre soutien dans ce parcours

Au personnel du service de la clinique médicale II de Abass Ndao

Pour votre accueil et votre soutien

Au Sénégal, ma nation ; à mes chers parents ; à Oumy Cécile DIOP, ma Linguère, mon épouse

Pour votre soutien indéfectible, et la confiance que vous m'accordez

A nos défunts :

Que Dieu vous accueille dans son Paradis

Liste des abréviations :

Anti-GAD: anticorps anti-glutamic acid decarboxylase

Anti-IA2A : anticorps anti-tyrosine phosphatase

Anti-TPO : anticorps anti-thyroperoxydase

APHP : Assistance Publique Hôpitaux De Paris

ASG : Autosurveillance glycémique

CNGOF : Collège national des gynécologues et obstétriciens français

DG : diabète gestationnel

DAG : Diabète avéré découvert durant la grossesse

DT1 : diabète de type 1

DT2 : diabète de type 2

ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

GàJ : glycémie à jeun

HbA1c : hémoglobine glyquée

HDG : Hyperglycémies durant la grossesse

HGPO : hyperglycémie provoquée par voie orale

HGPO-H1: glycémie 1 heure après charge de glucose de 75g

HGPO-H2: glycémie 2 heure après charge de glucose de 75g

HDG : hyperglycemia in pregnancy

HOMA-B: homeostatic model assessment of beta-cell function

HOMA-IR: homeostatic model assessment for insulin resistance

IADPSG: International Association of Diabetes Pregnancy Study Group

IMC : index de masse corporelle

LADA : latent autoimmune diabetes in adults

LGA: Large-for-Gestational-Age

MODY = Maturity Onset Diabetes of the Young

OMS : organisation mondiale de la santé

SA : semaine d'aménorrhée

SFD : société francophone du diabète

SGA: Small-for-Gestational-Age

Liste des figures :

Figure 1 : les phases évolutives du métabolisme durant la grossesse [22]	12
Figure 2 : Phase effectrice de la réponse immune au cours du diabète de type 1	19
Figure 3 : prévalence des anticorps chez les femmes avec une HDG. Prévalence des ICA, IA2A, GADA, ZnT8 dans différentes études [11]	21
Figure 4 : Flow chart	24

Liste des tableaux :

Tableau 1 : Tableau comparatif des caractéristiques métaboliques initiales des femmes incluses vs femmes non incluses
Tableau 2 : caractéristiques de la population en fonction du niveau anti-GADs
Tableau 3 : biologie chez les femmes avec une HDG en fonction du niveau des anti-GADs
Tableau 4 : Les événements de la grossesse en fonction des anti-GADs
Tableau 5 : Déterminants des nourrissons de poids élevé pour l'âge gestationnel dans les analyses multivariées

1. INTRODUCTION

Les hyperglycémies durant la grossesse (HDG) sont une situation fréquente associée à la survenue de complications materno-fœtales [1–4]. Sont exclus de son diagnostic tout diabète connu avant la grossesse et comprend donc le diabète gestationnel (DG) et le diabète avéré découvert durant la grossesse (DAG) [2–4]. Ce dernier terme a été introduit par l’IADPSG (International Association of Diabetes Pregnancy Study Group) après que les experts ont recommandé que les femmes qui ont des niveaux élevés de glycémie lors d’un dépistage pendant la grossesse soient considérées comme ayant un DAG [3]. Étant donné que le diabète de type 2 est souvent asymptomatique au début et qu’il est plus répandu, que le diabète de type 1, chez les femmes en âge de procréer [1]. Des cas de diabète de type 1, avec des antécédents de DAG, ont été décrits [5–9] et une revue récente de la littérature a rapporté la présence d’anticorps anti cellules bêta (anti-GAD), spécifiques du diabète [10], chez environ 0 à 10% de femmes suivies pour HDG [11–13].

Les études actuelles ont exploré l’association entre la présence des anticorps anti-GAD, qui représentent le principal anticorps dans le diabète de type 1 durant les HDG et le statut glycémique durant le post-partum [6–9,14–16]. Cependant, seules 5 études ont évalué le pronostic de la grossesse en regard de la présence des anti-GADs chez les femmes avec une HDG et avec une puissance statistique faible [(8,9,17–19)]. Mais, en théorie, comme le diabète de type 1 est associé à un fort risque de macrosomie, prééclampsie, malformation, prématurité, césarienne, traumatisme durant l’accouchement et de mort néonatale, ces différentes complications de la grossesse pourraient être plus fréquentes lorsque les anti-GADs sont présents chez les femmes atteintes d’HDG [1,20,21].

Dans ce contexte, nous avons eu comme objectif spécifiques :

- D’évaluer la prévalence des anticorps anti-GADs chez les femmes avec une hyperglycémie durant la grossesse
- D’évaluer les caractéristiques cliniques des femmes avec une hyperglycémie durant la grossesse en fonction de la présence des anticorps anti-GADs
- De rechercher une association entre la présence des anticorps anti-GADs et la survenue de complications durant les hyperglycémies de la grossesse

Pour atteindre ces objectifs, nous procéderons à un premier chapitre de revue de la littérature sur les HDG, dans ses aspects épidémiologiques, cliniques, ses complications et ses aspects thérapeutiques, sans oublier les anticorps spécifiques du diabète. Ensuite, nous exposerons nos résultats dans un second chapitre. Nous

discuterons, par la suite, nos résultats, avant de formuler les recommandations qui en découlent en guise de conclusion.

2. PREMIÈRE PARTIE : REVUE DE LA LITTÉRATURE

2.1. Rappel sur le diabète gestationnel :

2.1.1. 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).

2.1.2. Physiopathologie :

La grossesse est un état durant lequel, le métabolisme glucidique subit des modifications afin de permettre un bon approvisionnement énergétique de l'unité foeto-placentaire. Plusieurs hormones interviennent alors dans la survenue d'un état diabétogène avec une insulino-résistance croissante compensée par un hyperinsulinisme. 2 phases vont se succéder durant cette période : une phase d'anabolisme au premier trimestre et une phase de catabolisme au deuxième trimestre (figure 1).

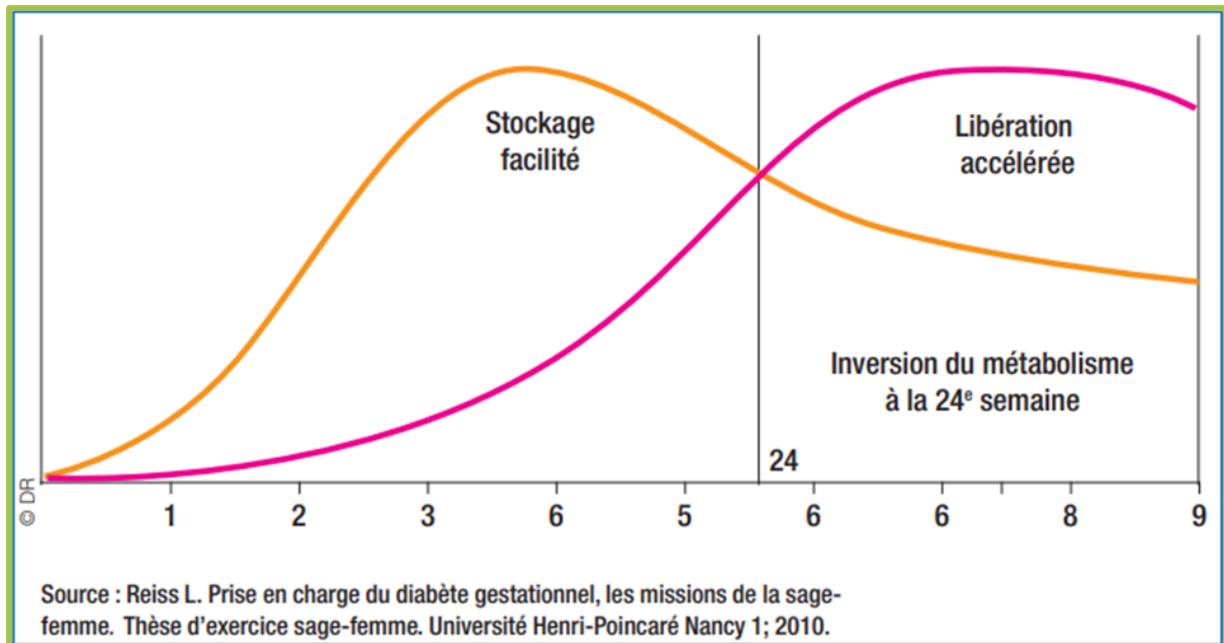


Figure 1 : les phases évolutives du métabolisme durant la grossesse [22]

Nous observons donc, au cours des deux premiers trimestres de la grossesse, un fœtus de petite taille avec une demande énergétique faible. Le stockage maternel, des réserves énergétiques après les repas, notamment au niveau des tissus adipeux, se fait grâce aux hormones placentaires (œstrogènes et progestérone). L'hyperphagie maternelle favorise également cette situation d'anabolisme, avec

une prise de poids maternelle supérieure à la croissance fœtale. La glycémie post-prandiale augmente régulièrement, tandis que la glycémie maternelle à jeun baisse progressivement, atteignant sa valeur la plus basse vers 17 semaines d'aménorrhées. Il existe donc un état d'hyperglycémie relative post-prandiale, proche d'une intolérance au glucose [22]. De plus, au début de la grossesse, une hypersensibilité à l'insuline des tissus adipeux favorise le stockage des réserves énergétiques. Cette sensibilité diminue fortement pour se transformer, à partir de 24 semaines d'aménorrhées, en une véritable insulino-résistance. Celle-ci est progressive au cours de la grossesse, maximale au troisième trimestre et réversible dans le post-partum. Elle est favorisée par l'augmentation des hormones placentaires : hormone lactogène placentaire et progestérone mais aussi par les hormones de la contre-régulation : cortisol et leptine facilitant ainsi le stockage du glucose dans le foie.

A partir de 24 semaines d'aménorrhées, la croissance fœtale est maximale et les besoins énergétiques sont plus importants. Une mobilisation rapide des réserves maternelles est alors nécessaire. Elle est assurée par le phénomène de catabolisme. Les deux derniers trimestres de la grossesse s'accompagnent ainsi d'une augmentation de la glycémie post-prandiale. En cas de fonction pancréatique normale, l'insulino-résistance maternelle est compensée par une insulinosécrétion progressive, permettant de maintenir l'euglycémie. En revanche, si l'insulino-résistance n'est pas compensée par une augmentation adaptée de la sécrétion d'insuline, un diabète gestationnel apparaît. Une hyperglycémie maternelle va alors se développer, du fait de la sécrétion insuffisante d'insuline. Cette dernière va induire une hyperglycémie fœtale par mécanisme de diffusion, facilité à travers le placenta. Il s'en suit un hyperinsulinisme fœtal réactionnel [23]. Dans le cadre du diabète gestationnel, il y a une perte de la fonction bêta pancréatique. Le test d'hyperglycémie provoquée par voie orale pourra alors démasquer l'incompétence bêta propre de la patiente.

2.1.3. Epidémiologie

En 2010, l'IADPSG (International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups) a défini de nouveaux critères de diagnostic pour le DG, qui étaient pour la première fois, basés sur les complications de la grossesse [3].

Des changements ont été notés sur les nouveaux critères basés sur le consensus avec une valeur seuil de glycémie à jeun plus basse, une valeur en post-prandial à 1 heure rajoutée, la nécessité d'une seule valeur pour le diagnostic et l'utilisation d'une méthode en une étape (test de diagnostic uniquement) au lieu du dépistage. La conséquence qui en a découlé est une prévalence du DG qui a augmenté de 2 à 11 fois par rapport aux critères antérieurs [24,25]. Ces données

vont dans le sens de l'augmentation de la prévalence de l'obésité et du diabète dans le monde, en particulier chez les jeunes adultes [26]. Une méta-analyse menée par Saeedi M. et al. a montré que la prévalence du DG était de 14,7 % selon les critères IADPSG et 8 5% en utilisant les anciens critères de diagnostic [27].

2.1.4. Diagnostic

En France, le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) ainsi que la société francophone du diabète (SFD) ont approuvé les critères de diagnostic proposés par l'IADPSG (International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups). Certaines situations ont été cependant précisées et adaptées à la population française. Ainsi au regard des nombreux arguments en faveur du dépistage du DG; et dans un souci de diagnostic du diabète de type 2 (DT2) méconnu (15% des DG ne seraient en fait que des DT2 méconnus) [34]; le CNGOF a clairement recommandé de rechercher, dès la 1^{er} consultation, un DT2 chez les patientes qui ont au moins 1 facteur de risque suivant :

- âge supérieur ou égale à 35 ans
- IMC supérieur ou égal à 25 kg/m
- antécédent de DG
- antécédent de macrosomie
- antécédent familial de diabète.

En l'absence de ces facteurs de risque, le bénéfice et le rapport coût efficacité du dépistage restent à évaluer. Il n'y a donc pas d'arguments suffisants pour recommander un dépistage systématique (accord professionnel). Dans tous les cas, la décision de dépister ou de ne pas dépister le DG doit faire l'objet d'une évaluation et d'une information individuelles.

On peut estimer à environ 30 % le taux de DT2 méconnus et à environ 15 % la proportion de DG qui sont des diabètes DT2 méconnus. De plus, il y a une augmentation de la prévalence du DT2 chez les femmes en âge de procréer. Ces arguments justifient la recherche d'un DT2 méconnu en présence des facteurs de risque précédemment définis lors de la 1^{re} consultation prénatale [34]. Ce dépistage sera réalisé par une glycémie à jeun. Idéalement, en présence de facteurs de risque de DT2, ce dépistage doit être fait en pré-conceptionnel (accord professionnel). La glycémie à jeun diminue peu au cours de la grossesse. En début de grossesse, il est admis de porter le diagnostic de diabète avéré sur une glycémie à jeun $\geq 1,26$ g/l (7 mmol/l) [34]. Il a été proposé comme seuil pour le diagnostic de DG la valeur de 0,92 g/l (5,1 mmol/l) de glycémie à jeun définie par un

consensus international, l'International Association of Diabetes Pregnancy Study Group (IADPSG). Il faut cependant noter que la pertinence de ce seuil n'a pas été évaluée au premier trimestre. Le choix de seuils glycémiques pour définir le DG est donc arbitraire.

Chez les patientes non diagnostiquées préalablement, le dépistage du DG par une hyperglycémie provoquée par voie orale est recommandé entre 24 et 28 SA, date à laquelle la tolérance au glucose se détériore au cours de la grossesse [34]. L'IADPSG a proposé, en considérant les valeurs glycémiques associées à un sur-risque de 75 % de macrosomie, d'hyperinsulinisme et d'adiposité fœtaux dans l'étude HAPO, comme critères diagnostiques entre 24 et 28 SA :

- Glycémie à jeun $\geq 0,92$ g/l (5,1 mmol/l)
- Et/ou glycémie 1 heure après une charge orale de 75 g de glucose $\geq 1,80$ g/l (10,0 mmol/l)
- Et/ou glycémie 2 heures après la charge $\geq 1,53$ g/l (8,5 mmol/l)

En cas de normalité du dépistage entre 24 et 28 SA, il n'y a pas d'arguments pour répéter ultérieurement le dépistage à titre systématique. Chez les femmes ayant des facteurs de risque qui n'ont pas eu de dépistage du DG, celui-ci peut être fait au 3e trimestre, au minimum par une glycémie à jeun. La mise en évidence de biométries fœtales supérieures au 97e percentile ou d'un hydramnios chez une femme sans facteurs de risque doit faire rechercher un DG [34].

2.1.5. Complications du diabète gestationnel

➤ *Chez le fœtus*

Les principales complications du DG sont liées à la macrosomie fœtale et à ses conséquences. Si l'on considère que la macrosomie est la naissance d'un enfant dont le poids est supérieur ou égal au 90e percentile pour l'âge gestationnel, ce risque est compris entre 17 % et 30 % des patientes présentant un DG alors qu'il n'est que de 10 % dans la population générale [24]. Le poids fœtal semble directement lié à la glycémie maternelle, en fonction de laquelle il augmenterait de façon linéaire [25]. La macrosomie fœtale entraîne une augmentation du taux de césariennes et des complications périnatales sévères, principalement du fait de problèmes mécaniques au moment de l'accouchement : dystocie des épaules, fractures claviculaires ou d'autre nature, lésions du plexus brachial. La dystocie des épaules est la complication la plus redoutable du DG. Survenant habituellement dans 0,2 % à 2,8 % des naissances, elle atteint 3 % à 9 % des patientes présentant un DG. Ce taux atteint 14 % à 25 % en cas de DG associé à

un poids fœtal de plus de 4 000 g et même près de 50 % des patientes si le poids fœtal atteint ou dépasse 4 500 g [26].

Les enfants nés de mères atteintes d'un DG présentent en outre un risque d'hypoglycémie, d'hyperbilirubinémie et d'hypocalcémie élevé par rapport aux enfants nés de mères non diabétiques [26]. En cas de DG, il existe également une augmentation du risque de détresse respiratoire néonatale. Ce risque a pu être évalué à 5,6 % (2,2 ‰ dans la population générale [19–21]. Au total, le DG a longtemps été associé à une augmentation significative de la mortalité périnatale (6,4 % versus 1,5 % pour O'Sullivan) [27].

➤ *Chez la mère*

Le taux de césariennes est augmenté chez les patientes atteintes de DG. Après ajustement à l'obésité maternelle, il atteint 22 % à 30 % selon les études, par comparaison à un taux de 17 % en population générale [29,30]. Un doublement de la fréquence de l'hypertension artérielle gravidique et de la prééclampsie a été retrouvé par plusieurs auteurs [30–32] Goldman et al. [31] mettent en évidence une fréquence accrue d'hypertension gravidique (7,3 % versus 3,3 %) et de la prééclampsie (8 % versus 3,9 %) chez les femmes présentant un DG (n = 150) par rapport à un groupe témoin (n = 305). Cette augmentation est remise en question [29,30], car il est de plus en plus souvent admis que l'élévation du risque d'hypertension artérielle (HTA) gravidique et de prééclampsie est le fait de facteurs de confusion : élévation de l'indice de masse corporelle (IMC) et âge des patientes présentant un DG. L'IMC semble être un facteur indépendant avec, comme conséquence, une augmentation importante de la fréquence de la prééclampsie que ce soient les formes modérées ou les formes graves, de la mortalité périnatale et des malformations congénitales. La grossesse chez la femme obèse s'accompagne également d'un taux élevé de macrosomies fœtales, indépendamment de la notion de DG. Langer et al. ont clairement mis en évidence une augmentation de la prévalence des complications materno-fœtales chez les femmes obèses ayant un DG, prévalence d'autant plus élevée que l'IMC est élevé [33].

2.1.6. Le traitement

Le traitement spécifique du DG (diététique, autosurveillance glycémique, insulinothérapie si indiquée) réduit les complications périnatales sévères, la macrosomie fœtale, et la prééclampsie par rapport à l'abstention thérapeutique, sans majoration des risques de césarienne. L'autosurveillance glycémique (ASG) permet de surveiller les patientes et d'indiquer l'insulinothérapie [34]. Lorsque les femmes sont traitées par insuline, l'ASG est indispensable pour adapter les

doses d'insuline. L'ASG est recommandée entre 4 et 6 fois par jour (au moins une fois à jeun et deux heures après les repas selon le traitement - diététique ou insuline - et l'équilibre obtenu (accord professionnel). L'ASG doit être poursuivie jusque dans le post-partum immédiat. Les appareils doivent être étalonnés selon les procédures en vigueur. Dans l'état actuel des connaissances, l'objectif actuellement validé est d'obtenir une glycémie à jeun inférieure à 0,95 g/l [34]. Il n'y a pas à ce jour d'étude interventionnelle validant le seuil de 0,92 g/l comme objectif thérapeutique. Il n'existe pas de données suggérant de privilégier la mesure postprandiale à une heure ou à deux heures, ni les seuils à retenir : 1,30 g/l ou 1,40 g/l à une heure ou 1,20 g/l à deux heures. Ce dernier seuil étant actuellement à conseiller [24]. La prise en charge diététique est la pierre angulaire du traitement du DG. L'apport calorique doit être déterminé individuellement selon l'IMC préconceptionnel, la prise de poids gestationnelle, et les habitudes alimentaires. L'apport recommandé est entre 25 et 35 kcal/kg/j. Une restriction calorique est indiquée en cas d'obésité ; elle ne doit pas être inférieure à 1600 kcal/j [34]. L'apport en hydrates de carbone doit représenter 40 % à 50 % de l'apport calorique total [34]. L'apport glucidique doit être réparti en trois repas et deux à trois collations (accord professionnel) [24]. Les hydrates de carbone à index glycémique faible et les fibres pourraient avoir un intérêt pour le contrôle du DG [34]. Une activité physique régulière, en l'absence de contre-indication obstétricale, environ 30 minutes trois à cinq fois par semaine est recommandée [34]. L'insuline doit être envisagée si les objectifs glycémiques ne sont pas atteints après 7 à 10 jours de règles hygiéno-diététiques [34]. Le schéma d'insulinothérapie sera adapté en fonction des profils glycémiques. Il n'existe pas de données évaluant la pompe à insuline dans le traitement du DG. Les données disponibles sont rassurantes concernant la sécurité et l'efficacité durant la grossesse des analogues rapides de l'insuline Lispro et Aspart [24]. Il n'existe pas de données pour la Glulisine. Si une insuline d'action lente est nécessaire, il faut privilégier la NPH (accord professionnel). Les données actuelles ne sont pas suffisantes pour une utilisation en routine des analogues lents de l'insuline. Les antidiabétiques oraux n'ont pas l'AMM pendant la grossesse et ne sont pas recommandés [34].

2.2. Système immunitaire

Le système immunitaire comporte 2 sous-systèmes qui interagissent afin de préserver l'organisme des agressions :

- L'immunité innée est une succession de réponses simples et immédiates qui permettent d'éliminer rapidement des agresseurs extérieurs

- L'immunité adaptative, qui comme son nom l'indique permet à l'organisme de s'adapter aux variations "rapides" des agresseurs. Les acteurs de ce système vont arriver à maturation grâce à une sélection centrale puis périphérique avec une étape importante qu'est la tolérance qui épargne de l'auto-immunité

Les organes qui régulent ces systèmes immunitaires sont centraux (moelle épinière et thymus) et périphériques (ganglions, rate) :

- Les cellules de l'immunité innée vont présenter les antigènes, des agresseurs pris en charge, aux lymphocytes afin de les activer
- L'interaction, entre Lymphocytes T et Lymphocytes B, va se faire dans les organes lymphoïdes (surtout les ganglions) et va permettre une maturation de ces LB en plasmocytes sécréteurs d'anticorps. Tout déséquilibre de ce système immunitaire peut induire des pathologies liées à l'immunodépression ou à l'auto-immunité.

2.2.1 Auto-immunité et diabète

Une série d'arguments suggère l'intervention du système immunitaire dans la physiopathologie du DT1. L'insulite, infiltrat des îlots de Langerhans par des cellules mononucléées au sein du pancréas, est la caractéristique anatomique de la maladie. Des marqueurs d'auto-immunité spécifiques sont présents chez les sujets diabétiques et prédiabétiques [29].

Les données concernant l'insulite chez l'homme sont essentiellement issues d'études autopsiques anciennes [30] réalisées peu après la découverte du diabète. Différents aspects ont été décrits : infiltrat péri-insulaire par des macrophages, infiltrat lymphocytaire péri-insulaire (« péri-insulite ») ou pénétrant les îlots (« insulite invasive ») qui coexistent au sein d'un même pancréas. La fréquence des îlots comportant des cellules B augmente parallèlement à l'âge de découverte du diabète (de 20 à 60 %). Après 1 an d'évolution du diabète, on n'observe plus ni cellule B ni insulite chez les sujets dont le diabète est apparu avant l'âge de 7 ans. Chez les patients ayant eu un début plus tardif, il persiste des îlots non affectés par l'insulite comportant des cellules B de morphologie normale, ce qui suggère que dans certains cas la maladie peut s'arrêter. Au stade tardif où elle a été étudiée chez l'homme, l'insulite est composée de lymphocytes T, en majorité de type CD8⁺, de macrophages et de rares lymphocytes B. Certains lymphocytes T expriment des marqueurs d'activation (molécules de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité [CMH] et récepteur pour l'interleukine [IL] 2. Une augmentation de l'expression des molécules de classe I du CMH est observée sur les cellules d'îlot et les cellules endothéliales ; ces dernières surexpriment

dirigés contre IA-2 ont été décrits chez 70 % des sujets présentant un diabète de découverte récente, particulièrement chez les sujets jeunes. L'étude de cette protéine dans les modèles murins de la maladie a été jusqu'ici peu développée [29]. Quant au ZnT8, c'est une protéine transmembranaire fortement exprimée dans la membrane des granules de sécrétion d'insuline des cellules B pancréatiques. ZnT8 transporte le zinc du cytoplasme dans les granules de sécrétion d'insuline [9]. Le zinc est un composant structurel intégral de la biosynthèse de l'insuline et est co-sécrété avec l'insuline lors de l'exocytose de l'insuline; ainsi, ZnT8 a un rôle fonctionnel directement lié à la sécrétion d'insuline[16]. le ZnT8 a été identifié comme un auto-antigène majeur des lymphocytes T CD4+ autoréactifs et des lymphocytes T CD8+ , bien que le rôle direct du ZnT8 dans la pathogenèse du diabète de type 1 soit encore inconnu [33]. Plus récemment, des auto-anticorps dirigés contre le zinc transporter 8 (ZnT8) ont été reconnus[34]. Une étude sur les auto-anticorps ZnT8 chez les personnes diabétiques de type 1, nouvellement diagnostiquées, a montré que 63% étaient positifs pour les auto-anticorps ZnT8 en plus des autres anticorps, et 4 % avaient pour seuls auto-anticorps positifs les anti-ZnT8 [35]. L'inclusion d'auto-anticorps ZnT8 dans le dépistage des auto-anticorps a augmenté le taux de détection auto-immunité de 94 à 98 % au début du diabète de type 1[35]. Enfin on retrouve aussi, la GAD, qui catalyse la formation de l'acide gamma-aminobutyrique. Chez l'homme, alors que l'isoforme GAD67 est exprimée essentiellement dans le système nerveux, la GAD65 est majoritaire dans l'îlot, mais non spécifique des cellules B : elle est également exprimée dans les cellules A et D. Ce qui fait que la présence d'anticorps anti-GAD a été mise en évidence à une fréquence élevée (60 % des cas) au cours d'une maladie neurologique rare, le syndrome de l'homme raide (stiff-man syndrome), syndrome associé à des anomalies du métabolisme de l'acide gamma-aminobutyrique. Dans le contexte du DT1, des autoanticorps dirigés contre la GAD65 ont été décrits chez les sujets prédiabétiques et chez 85 % des diabétiques au diagnostic[29].

2.2.2 Auto-immunité dans les hyperglycémies de la grossesse

Les données épidémiologiques montrent que, l'intolérance aux glucides est associée à la présence d'une auto-immunité contre les cellules β dans un sous-groupe de femmes, estimé entre 0 et 10 % [13] de tous les cas de DG. Chez ces femmes, en post partum, il y a un risque plus élevé de progression vers le diabète de type 1 (DT1) et/ou diabète auto-immun latent de l'âge adulte (LADA) [6,8,12,13,42]. La prévalence de l'auto-immunité liée au diabète pendant la grossesse est extrêmement variable selon le type d'auto-anticorps étudié, la

méthode de détection et la population observée. De nombreuses études ont évalué la prévalence des auto-anticorps liés au diabète chez les femmes atteintes de DG à la recherche d'ICA, d'IAA, de GADA, d'IA-2A et, récemment de ZnT8-A. En général, le taux de ces auto-anticorps est plus faibles chez les patients DG que dans les cas de DT1 nouvellement diagnostiqué [5,17,43,44] ou chez les apparentés de premier degré de patients diabétiques de type 1. Ces taux d'anticorps sont similaire à ceux observés dans le LADA et est indicatif d'un processus de développement lent chez les femmes avec une hyperglycémie durant la grossesse [13].

En ce qui concerne les prévalences individuelles de ces anticorps durant la grossesse, les études sur les ICA ont montré une prévalence variable entre 1 et 35 % [13]. Néanmoins, en raison de contraintes techniques (standardisation) et méthodologiques (variabilité des tests), les ICA sont maintenant moins souvent mesurés [45]. La fréquence de positivité des IA-2A varie de 0 à 6,2 % (figure 5) [14,44,46].

Les résultats des études sur le GADA chez les patientes atteintes de DG et les témoins varient considérablement entre 0 et 10,8 % (figure 5) [6,13–18,43,46–49]. Certaines études montraient une fréquence plus élevées dans le DG [6,14,17,18] mais d'autres non [15,43].

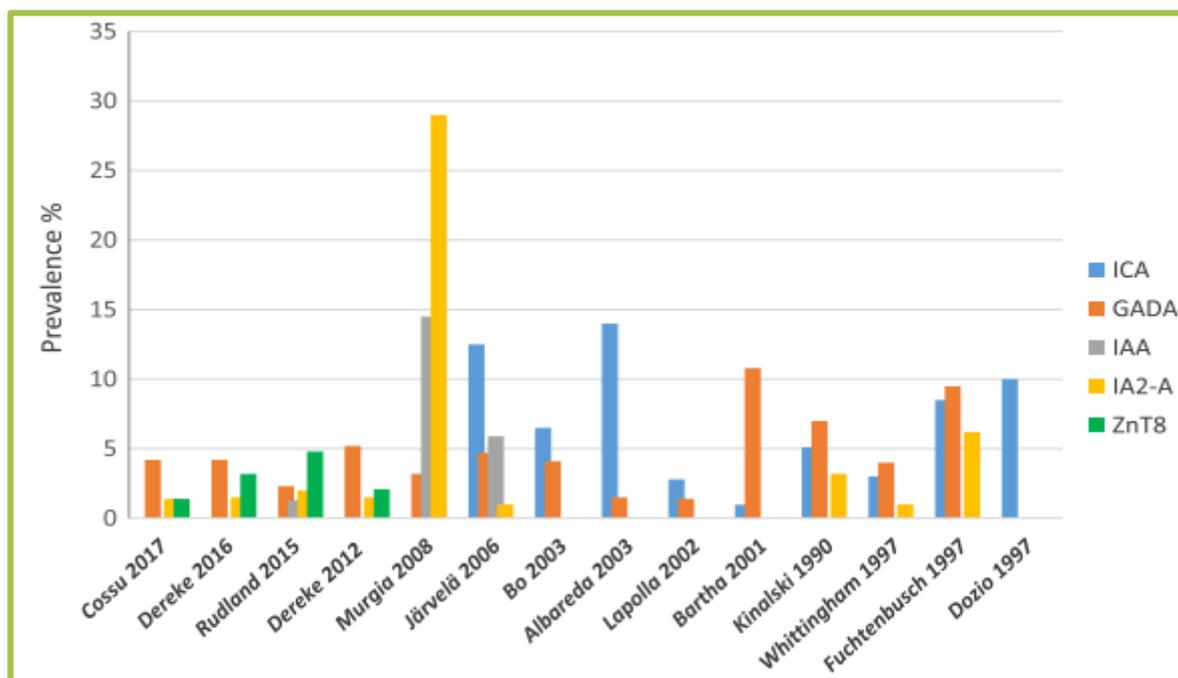


Figure 3 : prévalence des anticorps chez les femmes avec une HDG. Prévalence des ICA, IA2A, GADA, ZnT8 dans différentes études [11]

2.2.3 Facteur prédictif de diabète de type 1, de LADA ou d'intolérance au glucose

Le DG serait prédictif d'un risque de développer un diabète plus tard dans la vie, et la présence d'une auto-immunité dans le diabète gestationnel aide à estimer le risque de futur diabète de type 1 ou de type 2 [50]. En effet, il a été estimé que le risque de développer un diabète de type 1, deux ans après l'accouchement, est de 17 % en cas de présence d'un seul auto-anticorps; et ce risque augmente jusqu'à 61 % en présence de 2 auto-anticorps; et à 84% quand 3 auto-anticorps sont présents [14]. Dans cette étude, parmi tous les anticorps testés, GADA avait la plus grande précision dans la prédiction du diabète auto-immun (sensibilité 63 %) par rapport à ICA (48%) ou IA2 (34%), mais, globalement, la présence des auto-anticorps anti-GAD semblait avoir un pouvoir prédictif limité.

Les données de la littérature à ce sujet sont contradictoires. Certains auteurs ne trouvent pas de différence dans les caractéristiques cliniques entre les femmes avec et sans DG auto-immun [11,15,43]. Tandis que d'autres auteurs retrouvaient que le DG auto-immun pouvait être associé à un IMC plus faible, une mise à l'insulinothérapie plus fréquente et des glycémies plus élevées [12,14]. Aussi de nombreuses études ne retrouvaient pas de différence quant à la survenue de complications materno-foetales entre les femmes avec et sans auto-immunité [9,16,17]]. Cependant les données ne sont pas concluantes et la question reste ouverte.

3. DEUXIEME PARTIE

3.1 Cadre de l'étude

L'étude s'est faite à Jean Verdier qui est un hôpital de l'AP-HP situé à Bondy, en Seine-Saint-Denis. Il exerce une triple mission de soins, de recherche et d'enseignement. Il constitue avec l'hôpital Avicenne de Bobigny, René-Muret de Sevran, le groupe hospitalier AP-HP (Hôpitaux Universitaires Paris Seine-Saint-Denis (HUPSSD)). Il offre une prise en charge experte de la femme et de l'enfant avec une maternité de niveau 2B, un service de néonatalogie et une unité d'hospitalisation pour les grossesses à haut risque.

3.2 Méthodologie

3.2.1 Type et période d'étude

Cette étude de cohorte observationnelle prospective a été menée à l'hôpital universitaire de Jean Verdier, à Bondy, une banlieue de Paris, France. Les analyses se sont basées sur les données provenant des événements enregistrés durant les naissances survenues entre janvier 2012 et décembre 2018 [54–56]. De plus, nous avons recueilli les données des HIP dépistées chez les femmes ayant accouché durant cette période.

3.2.2 Patients

Les critères d'inclusion étaient les suivants : femmes âgées de 18 ans ou plus, sans diabète connu avant la grossesse ni antécédent de chirurgie bariatrique, avec une grossesse monofoetale, une HIP et enfin une mesure des Anti-GADS (figure 1 : flow chart).

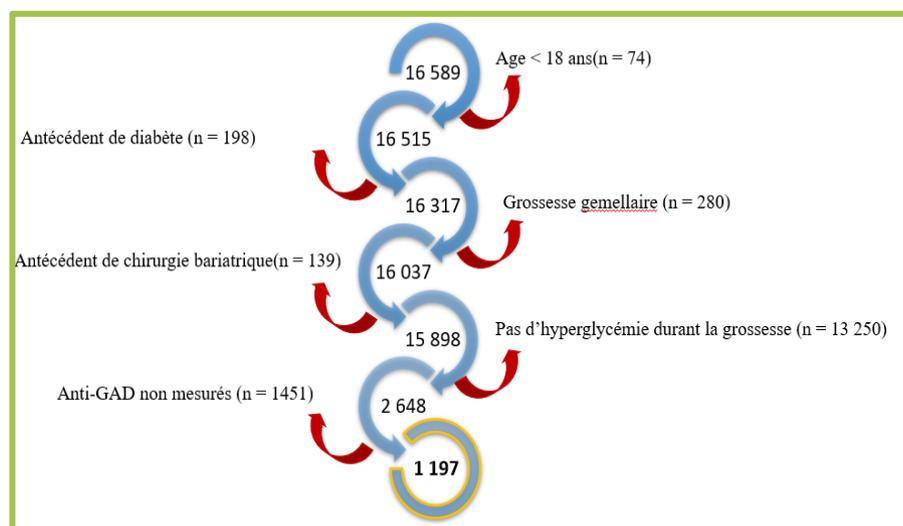


Figure 4 : Flow chart

3.2.3 Méthode

A l'hôpital Jean Verdier et en général dans les autres hôpitaux de l'APHP (assistance publique hôpitaux de Paris), tous les patients sont informés, à leur admission, que leurs données peuvent être utilisées à des visées de recherche, à moins qu'ils indiquent leur opposition [54–56]. Les données ont été analysées anonymement et notre base de données a été déclarée au comité français des données informatisées (CNIL: Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés, number 1704392v0).

A l'hôpital Jean Verdier, nous suivons les recommandations françaises des HIP pour le dépistage, les critères diagnostiques et la prise en charge [2]. Mais nous avons privilégié un dépistage universel plutôt que sélectif. Le dépistage a été réalisé au premier trimestre et après 24 SA, lorsque cela n'a pas été fait au début ou qu'il est revenu normal. Le dépistage précoce durant la grossesse était basé sur la glycémie à jeun : le diabète gestationnel précoce est défini par une glycémie à jeun entre 0,92 g/l et 1,25 g/l (entre 5,1 et 6,9 mmol/L) et le DIP, par une glycémie $\geq 1,26$ g/l (7 mmol/L). Si le diagnostic est fait précocement, les soins sont d'ores et déjà appliqués pour une HIP.

Les femmes qui n'ont pas été diagnostiquées précocement, font le test d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) après une charge de 75 g de glucose entre la 24^{ème} et la 28^{ème} SA, avec une mesure de la Glycémie à Jeun et des glycémie à 1 et 2 heures après HGPO (HGPO-H1 et HGPO-H2 respectivement) [54].

Les recommandations de l'IADPSG/OMS [3,4], approuvées en France [2], ont été utilisées pour le diagnostic des HIP. En conséquence les HIP regroupent deux entités après 24 SA :

- Le diabète gestationnel (DG) défini lorsque la glycémie à jeun se situe entre 0,92 g/l et 1,25 g/l (entre 5,1 et 6,9 mmol/L) et/ou une HGPO-H1 $\geq 1,80$ g/l (≥ 10 mmol/L) et/ou une HGPO-H2 entre 1,53 g/L et 1,99 g/L (entre 8,5 et 11 mmol/L),

Tandis que le DIP est défini comme une G_{àJ} $\geq 1,26$ g/l (≥ 7 mmol/L) et/ou une HGPO-H2 ≥ 2 g/l ($\geq 11,1$ mmol/L).

3.2.4 Données de l'étude

Le poids d'avant la grossesse a été rapporté. La taille a été mesurée. Le gain de poids a été défini comme la différence entre le poids avant l'accouchement et le poids avant la grossesse. L'ethnicité a été mentionnée selon les termes suivants : européen, maghrébin, africain du sub-sahara, Indien-Pakistanaï-Sri lankais, caribéens et les autres.

Les femmes avec une HIP ont eu durant leur première visite un bilan sanguin à jeun. La glycémie a été dosée en utilisant la méthode enzymatique de référence avec l'hexokinase (Cobas c 501 analyzer, Roche Diagnostics, France). Le taux d'insuline a été mesuré dans l'échantillon de sang par dosage immunométrique par électrochimiluminescence de Roche cobas® (Cobas e 601 analyzer, Roche Diagnostics, France). Le degré d'insulinorésistance et d'insulinosécrétion (fonction des cellules β) a été estimé par le HOMA-IR (homeostatic model assessment of insulin resistance) et le HOMA-B (homeostatic model assessment of bêta-cell function) dont les calculs sont basés sur la G_àJ et l'insulinémie sur les premiers prélèvements. De ce fait, aucune femme n'a reçu de l'insuline lors de l'évaluation initiale. Les formules suivantes ont été utilisées :

$$\text{HOMA-IR} = \text{Insulinémie à jeun (mIU/ml)} \times \text{GàJ (mmol/l)} / 22,5$$

$$\text{HOMA-B} = 20 \times \text{Insulinémie à jeun (mIU/ml)} / (\text{GàJ [mmol/l]} - 3,5)$$

L'HOMA-B ne peut être calculé que si la glycémie à jeun > 0,6 g/L (> 3,5 mmol/l). La Fructosamine a été évaluée à l'aide du dosage colorimétrique dédié sur Cobas c501 analyzer (Roche Diagnostics). Le dosage de l'HbA_{1c} a été réalisé à l'aide de la méthode turbidimétrique dédiée sur le même analyseur.

A noter qu'il n'y avait pas de critère de sélection pour mesurer les anti-GADs (immunoenzymatic technique : ELISA RSR GAD65) et les anticorps anti-thyroperoxydase (anti-TPO) (TPOA: Method). Certaines patientes ont bénéficié du dosage des anticorps anti-tyrosine phosphatase (IA2A: method). Nous avons pris un taux de 1 U/ml comme seuil de positivité des anti-GADs. Les femmes avec un taux d'anti-GADs entre 1 et 2,99 U/ml étaient considérées comme modérément positives et celles avec un taux \geq 3 U/ml étaient considérées comme clairement positives. Le seuil de positivité des anti-TPO et des anti-IA2A étaient respectivement de 34 UI/L et 7,5 U/L.

Afin d'examiner l'association des taux d'anti-GADs sur les événements de la grossesse, nous avons regroupé les événements « maternels » et « néonataux » comme fait par le groupe de recherche INSPIRED [57] (les mêmes termes ont été utilisés dans la section des résultats) : les événements maternels incluent le gain de poids, le traitement médicamenteux des HIP (il s'agit de l'insuline en France), la voie d'accouchement, les troubles hypertensifs. La définition de ces différents termes a été déjà donnée dans les études précédentes [54–56].

Les événements néonataux incluent le poids de naissance, les enfants de poids élevé pour l'âge gestationnel (en anglais Large-for-Gestational-Age (LGA)), les enfants de poids bas pour l'âge gestationnel (en anglais Small-for-Gestational-Age (SGA)), le terme de la grossesse, l'accouchement prématuré, les hospitalisations en unité de soins intensifs néonataux, les hypoglycémies néonatales, les morts néonatales ou mort-nés, et enfin toutes les malformations. Les enfants LGA et SGA sont définis respectivement pour un poids de naissance supérieur au 90e percentile et inférieur au 10e percentile pour un standard de la population française [26]. L'accouchement était considéré comme prématuré lorsqu'il survenait avant 37 SA et l'hypoglycémie néonatale comme une glycémie en dessous de 0,45 g/L (2.5 mmol/L) durant les deux premières heures de vie. La glycémie est mesurée à 1h, 3h et toutes les 6h. Enfin nous avons pris en compte aussi la mort intra-utérine et néonatale (dans les premières 24h de vie) ainsi que toutes les malformations [54–56].

Toutes les femmes diagnostiquées d'une HIP ont été référées vers notre équipe multidisciplinaire comprenant un diabétologue, un obstétricien, une sage-femme, un diététicien et une infirmière d'éducation. Les soins ont été prodigués en accord avec les recommandations françaises. Ces femmes ont reçu des conseils diététiques personnalisés et des instructions sur comment contrôler les glycémies six fois par jour [2]. Conformément aux recommandations françaises, l'insulinothérapie a été introduite lorsque les glycémies préprandiales et 2h en post-prandiales étaient respectivement supérieures à 0,96 g/L et 1,20 g/L. Les soins obstétricaux dispensés ont également suivi les recommandations françaises [2]. A noter, que les soins n'ont pas été influencés par les résultats des taux d'anti-GADs qui n'ont été disponibles que rétrospectivement.

3.2.5 Analyses statistiques

Les variables continues de base ont été exprimées en moyenne \pm déviation standard (SD). Les variables catégorielles ont été exprimées en fréquences (pourcentages). Aucune procédure de remplacement des données n'a été utilisée pour les données manquantes. Pour contrôler le biais de sélection, les caractéristiques métaboliques initiales des femmes incluses ont été comparées à celles des femmes non incluses (Tableau 1). Le test t de Student et le test du chi carré (χ^2) ont été utilisés pour comparer les variables continues, tandis que le test exact de Fisher a été utilisé pour comparer les variables catégorielles.

Les caractéristiques de l'échantillon de notre étude (Tableau 2), les données biologiques (Tableau 3) et les différents événements de la grossesse (Tableau 4) ont été comparés en regard du statut des anti-GADs avec ANOVA et le test du Chi-carré (χ^2) pour les variables continues, et le test exact de Fisher pour les variables catégorielles. Nous avons effectué une analyse post hoc pour faire des comparaisons inter-groupes des caractéristiques des femmes dans les trois différentes catégories de taux d'anti-GAD en utilisant le test de Dunnett sans pour autant prendre les anti-GADs comme référence.

Nous avons également effectué des régressions logistiques multivariées pour expliquer les nourrissons LGA à l'aide de 3 modèles : ajustement pour le statut anti-GAD, l'âge, l'index de masse corporelle, l'origine ethnique, le tabagisme pendant la grossesse et le statut glycémique (modèle 1) ; modèle 1 + ajusté pour le gain de poids gestationnel et l'insulinothérapie (modèle 2) ; et modèle 2 + ajusté sur les antécédents de macrosomie au cours de la grossesse précédente (modèle 3). Tous les tests étaient bilatéraux. Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel R 3.6.3 (R foundation, Vienna, Austria, <https://cran.r-project.org>).

4. Résultats

4.1 Caractéristiques métaboliques de la population

Parmi les 2 648 femmes qui remplissaient les critères d'inclusion (Figure 1 : flow chart), les 1197 qui ont bénéficié de la mesure des anti-GADs ont été incluses. Le Tableau 1 compare l'échantillon de notre étude avec les 1451 femmes éligibles qui n'ont pas eu de mesure des anti-GADs. Les femmes de l'échantillon de notre étude étaient plus susceptibles d'avoir un DG précoce et un DAG, ainsi qu'une histoire familiale de diabète (+ 4,1%) ; elles étaient plus âgées (+ 0,7 ans), avaient un IMC plus important (+ 0,6 kg/m²), sans différence significative en ce qui concerne l'origine ethnique.

Les caractéristiques de notre échantillon de population sont illustrées sur le Tableau 2.

4.2 Prévalence des anti-GADs

Les anti-GADs étaient présents chez 101 femmes (9%) dont 57 (5%) avec des anti-GADs modérément positifs et 44 (4%) avec des anti-GADs clairement positifs (Tableau 2).

4.3 Caractéristiques métaboliques des femmes de l'échantillon d'étude avec HDG selon les taux d'anti-GAD

Le Tableau 2 montre que la G_AJ lors du dépistage des HDG avant 22 SA était plus élevée chez les femmes avec des anti-GADs, modérément ou clairement positifs, en comparaison avec les femmes chez qui les anti-GADs étaient négatifs ; et que la G_AJ lors du dépistage des HDG après 22 SA était également plus élevée chez les femmes avec des anti-GADs clairement positifs.

Il n'y avait pas de différence significative concernant les taux d'anti-GADs et les autres caractéristiques métaboliques (Tableau 2).

4.4 Les résultats biologiques selon le taux d'anti-GAD chez les femmes avec un HDG

Le Tableau 3 montre que les taux d'HbA_{1c} et de fructosamine étaient les plus élevés chez les femmes avec des anti-GADs clairement positifs. Aucune différence des HOMA-IR (n = 1 165) et HOMA-IS (n = 1 113) n'a été montrée selon les taux d'anti-GAD. Les niveaux d'IA_{2A}, mesurés chez 88 femmes, étaient

plus élevés chez les femmes avec des anti-GADs clairement positifs que chez celles sans anti-GAD.

4.5 Les événements maternels et néonataux selon les taux d'anti-GADs

Le Tableau 4 montre que le statut des anti-GADs n'était pas associé à des complications durant la grossesse, hormis le taux de malformations plus élevé chez les femmes avec des anti-GADs modérément positifs que chez les femmes sans anti-GAD. Il n'y avait pas de différences statistiques pour les autres critères de jugement.

En particulier, les taux de nourrissons LGA étaient respectivement de 14,2%, 8,80 et 9,10% chez les femmes sans anti-GAD, avec des anti-GADs modérément positifs et des anti-GADs clairement positifs ($p=0,33$). Après ajustement pour les facteurs de confusion, il n'y avait aucune association entre le nourrisson LGA et le statut anti-GAD (tableau 5).

Tableau 1 : Tableau comparatif des caractéristiques métaboliques initiales des femmes incluses vs femmes non incluses

	Femmes non incluses	Femmes de notre étude	p-value
	n=1 451	n=1 197	
Statut glycémique durant la grossesse			< 0,01
Diabète gestationnel précoce	303 (20,9%)	370 (30,9%)	
Diabète gestationnel	1072 (73,9%)	743 (62,1%)	
DAG	76 (5,2%)	84 (7%)	
Caractéristiques métaboliques			
Age (années)	32,1 ± 5,5	32,8 ± 5,4	< 0,01
Index de masse corporel avant la grossesse (kg/m ²)	26,8 ± 5,4	27,4 ± 5,6	< 0,01
Antécédent familial de diabète	461 (31,8%)	430 (35,9%)	0,02
Parité	2,28 ± 1,28	2,34 ± 1,3	0,2
Grossesse(s) précédente(s)			
<i>Histoire d'HDG</i>			0,43
Première grossesse	481 (33,1%)	366 (30,6%)	
Non	754 (52%)	633 (52,9%)	
Oui	216 (14,9%)	198 (16,5%)	
<i>Histoire de macrosomie</i>			0,54
Première grossesse	481 (33,1%)	366 (30,6%)	
Non	884 (60,9%)	764 (63,8%)	
Oui	86 (5,9%)	67 (5,6%)	
<i>Histoire de maladie rénale vasculaire durant la grossesse</i>			0,56
Première grossesse	267 (18,4%)	242 (20,2%)	
Non	1127 (77,7%)	914 (76,4%)	
Oui	57 (3,9%)	41 (3,4%)	
<i>Histoire de mort fœtale</i>			0,77
Première grossesse	267 (18,4%)	242 (20,2%)	
Non	1141 (78,6%)	918 (76,7%)	
Oui	43 (3%)	37 (3,1%)	
<i>Origine ethnique</i>			0,26
Africain du Sub-Sahara	255 (17,6%)	184 (15,4%)	
Maghrébin	502 (34,6%)	436 (36,5%)	
Caribéen	53 (3,7%)	58 (4,9%)	
Européen	310 (21,4%)	231 (19,3%)	
Indien-Pakistanaï-Sri Lankais	229 (15,8%)	200 (16,8%)	
Autres	102 (7%)	85 (7,1%)	

Données sont n (%) ou moyenne \pm déviation standard

Anti-GADs: anticorps Glutamic Acid Decarboxylase antibodies; DAG : diabetes in pregnancy

HDG : hyperglycémie durant la grossesse

§: Oui vs Non (pas d'antécédent possible si première grossesse)

Tableau 2 : caractéristiques de la population en fonction du niveau anti-GADs

	Données disponibles	Anti-GADs négatifs	Anti-GADs modérément positifs	Anti-GADs clairement positifs	Total	p-value
		n=1 096	n=57	n=44	n=1 197	
Dépistage HDG avant 22 SA						
Glycémie à jeun (mmol/L)	n=785	5,1 \pm 0,66	5,49 \pm 1,76*	5,43 \pm 0,89*	5,14 \pm 0,76	<0,01
Age gestationnel au dépistage (SA)	n=790	12,1 \pm 4,31	12,4 \pm 3,87	11,8 \pm 4,87	12,1 \pm 4,31	0,82
Dépistage HDG à 22 SA ou après						
Glycémie à jeun (mmol/L)	n=840	5,03 \pm 0,7	5,01 \pm 0,69	5,37 \pm 0,89*	5,04 \pm 0,71	0,05
HGPO-H1 (mmol/L)	n=776	9,3 \pm 1,95	9,47 \pm 1,55	9,4 \pm 1,9	9,39 \pm 1,93	0,96
HGPO-H2 (mmol/L)	n=785	8,2 \pm 1,9	8,5 \pm 2,3	8,3 \pm 1,6	8,2 \pm 1,92	0,51
Âge gestationnel durant HGPO (SA)	n=841	27,2 \pm 3,18	27,1 \pm 2,67	26,8 \pm 2,94	27,2 \pm 3,15	0,75
Statut glycémique durant la grossesse	n=1 197					0,15
Diabète gestationnel précoce		339 (30,9%)	16 (28,1%)	15 (34,1%)	370 (30,9%)	
Diabète gestationnel tardif		685 (62,5%)	36 (63,2%)	22 (50%)	743 (62,1%)	
DAG		72 (6,6%)	5 (8,8%)	7 (15,9%)	84 (7%)	
Caractéristiques métaboliques						
Age (ans)	n=1 197	32,7 \pm 5,4	33,5 \pm 5,9	33,5 \pm 5,7	32,8 \pm 5,4	0,42
Index de masse corporel avant la grossesse (kg/m ²)	n=1 185	27,5 \pm 5,6	26,1 \pm 5,3	26,8 \pm 4,9	27,4 \pm 5,6	0,16
Obésité avant la grossesse	n=1 185	340 (31,3%)	11 (20%)	14 (32,6%)	365 (30,8%)	0,2

Histoire familiale de diabète	n=1 197	395 (36%)	15 (26,3%)	20 (45,5%)	430 (35,9%)	0,13
Emploi en début de grossesse	n=1 181	399 (36,9%)	21 (38,2%)	12 (27,3%)	432 (36,6%)	0,42
Parité	n=1 197	2,33 ± 1,27	2,4 ± 1,67	2,45 ± 1,32	2,34 ± 1,3	0,77
Tabagisme						
Avant la grossesse	n=1 197	95 (8,7%)	2 (3,5%)	1 (2,3%)	98 (8,2%)	0,17
Durant la grossesse	n=1 197	52 (4,7%)	1 (1,8%)	1 (2,3%)	54 (4,5%)	0,67
Grossesse(s) précédente(s)						
<i>Histoire d'HDG</i>	n=1 197					0,29§
Première grossesse		328 (29,9%)	24 (42,1%)	14 (31,8%)	366 (30,6%)	
Non		590 (53,8%)	22 (38,6%)	21 (47,7%)	633 (52,9%)	
Oui		178 (16,2%)	11 (19,3%)	9 (20,5%)	198 (16,5%)	
<i>Histoire de macrosomie</i>	n=1 197					0,38§
Première grossesse		328 (29,9%)	24 (42,1%)	14 (31,8%)	366 (30,6%)	
Non		708 (64,6%)	30 (52,6%)	26 (59,1%)	764 (63,8%)	
Oui		60 (5,5%)	3 (5,3%)	4 (9,1%)	67 (5,6%)	
<i>Histoire de maladie rénale vasculaire durant la grossesse</i>	n=1 197					0,5§
Première grossesse		214 (19,5%)	16 (28,1%)	12 (27,3%)	242 (20,2%)	
Non		845 (77,1%)	38 (66,7%)	31 (70,5%)	914 (76,4%)	
Oui		37 (3,4%)	3 (5,3%)	1 (2,3%)	41 (3,4%)	
<i>Histoire de mort fœtale</i>	n=1 197					0,98§
Première grossesse		214 (19,5%)	16 (28,1%)	12 (27,3%)	242 (20,2%)	
Non		846 (77,2%)	41 (71,9%)	31 (70,5%)	918 (76,7%)	
Oui		36 (3,3%)	0 (0%)	1 (2,3%)	37 (3,1%)	

Origine ethnique	n=1 194					0,2
Africain du Sub-Sahara		165 (15,1%)	11 (20%)	8 (18,2%)	184 (15,4%)	
Maghrébin		409 (37,4%)	12 (21,8%)	15 (34,1%)	436 (36,5%)	
Caribéen		50 (4,6%)	5 (9,1%)	3 (6,8%)	58 (4,9%)	
Européen		213 (19,5%)	10 (18,2%)	8 (18,2%)	231 (19,3%)	
Indien-Pakistanaï-Sri Lankais		182 (16,6%)	9 (16,4%)	9 (20,5%)	200 (16,8%)	
Autres		76 (6,9%)	8 (14,5%)	1 (2,3%)	85 (7,1%)	

Données sont n (%) ou moyenne \pm déviation standard

Anti-GADs: anticorps Glutamic Acid Decarboxylase antibodies;

HGPO : hyperglycémie provoquée par voie orale

HDG : Hyperglycemia in pregnancy

SA : semaines d'aménorrhées

*: vs ANTI-GAD négatif : symbole inséré seulement si significatif ($p < 0.05$) après ajustement de Bonferroni pour la multiplicité

§: Oui vs Non (pas d'antécédent possible si première grossesse)

Tableau 3 : biologie chez les femmes avec une HDG en fonction du niveau des anti-GADs

	Données disponibles	Anti-GADs négatifs	Anti-GADs modérément positifs	Anti-GADs clairement positifs	Total	p-value
		n=1 096	n=57	n=44	n=1 197	
Variables Glycémiques						
HbA1c (%)	n= 1 027	5,16 ± 0,53	5,15 ± 0,55	5,39 ± 0,7*	5,17 ± 0,54	0,02
Fructosamine (µmol/L)	n= 1 143	200 ± 17,9	203 ± 18,8	217 ± 26,9*	201 ± 18,6	<0,01
Glycémie à jeun (mmol/L)	n= 1 183	4,64 ± 0,78	4,59 ± 0,78	4,89 ± 1,08	4,65 ± 0,79	0,11
Insulinémie (pM)	n=1 177	100 ± 67,7	90,5 ± 48,6	95,7 ± 52,5	99,4 ± 66,4	0,54
HOMA-IR	n=1 165	3,05 ± 2,45	2,74 ± 1,72	3,07 ± 2	3,04 ± 2,4	0,64
HOMA-IS	n=1 113	343 ± 383	310 ± 317	305 ± 287	340 ± 377	0,68
Auto-immunité						
<i>Thyroïde</i>						
Anti-TPO (UI/ml)	n= 1 193	23,9 ± 110	19,2 ± 61,9	17,9 ± 22	23,4 ± 107	0,89
Anti-TPO Positifs		90 (8,2%)	2 (3,5%)	3 (6,8%)	95 (8%)	0,5
<i>Diabète</i>						
Anti-GADs (UI/ml)	n = 1197	1 096 (91 %)	57 (5%)	44 (4 %)	1197 (100 %)	
Anti-IA2 (UI/L)	n= 88	0,37 ± 0,7	-	5,35 ± 3,41	1,34 ± 2,53	<0,01
Ac Anti-IA2 Positifs	n= 88	0 (0%)	-	1 (5,9%)	1 (1,1%)	0,2

Données sont n (%) ou moyenne ± déviation standard

Anti-GADs: anticorps Glutamic Acid Decarboxylase antibodies

anti-IA2A : anticorps anti-tyrosine phosphatase

anti-TPO : anticorps anti-thyroperoxydase

HOMA-IR: homeostatic model assessment for insulin resistance

HOMA-IS: homeostatic model assessment for insulin sensibility

HGPO : hyperglycémie provoquée par voie orale

HbA1c : hémoglobine glyquée

*: vs ANTI-GAD négatif : symbole inséré seulement si significatif (p<0.05) après ajustement de Bonferroni pour la multiplicité

Tableau 4 : Les événements de la grossesse en fonction des anti-GADs

	Données disponibles	Anti-GADs négatifs	Anti-GADs modérément positifs	Anti-GADs clairement positifs	Total	p-value
		n=1 096	n=57	n=44	n=1 197	
Evènements maternels						
Gain pondéral durant la grossesse (kg)	n=1 116	9,54 ± 5,55	10,1 ± 4,99	9,35 ± 4,89	9,56 ± 5,5	0,77
Insulinothérapie en fin de grossesse	n=1 197	541 (49,4%)	28 (49,1%)	24 (54,5%)	593 (49,5%)	0,79
Dose d'insuline journalière en fin de grossesse (UI/jour)	n= 541	25,7 ± 24,7	26,2 ± 25,1	35,3 ± 18,6	26 ± 24,6	0,33
Age gestationnel au début de l'insulinothérapie (semaines)	n=545	28,8 ± 6,48	27,7 ± 6,67	27,3 ± 6,08	28,7 ± 6,47	0,51
Césarienne	n=1 197	299 (27,3%)	12 (21,1%)	9 (20,5%)	320 (26,7%)	0,37
Hypertension durant la grossesse	n=1 197	36 (3,3%)	4 (7%)	2 (4,5%)	42 (3,5%)	0,2
Prééclampsie	n=1 197	34 (3,1%)	2 (3,5%)	1 (2,3%)	37 (3,1%)	0,89
Troubles tensionnels durant la grossesse	n=1 197	70 (6,4%)	6 (10,5%)	3 (6,8%)	79 (6,6%)	0,39
Evènements néonataux						
Poids de naissance (g)	n=1 197	3,34 ± 0,52	3,229 ± 0,52	3,30 ± 0,47	3,34 ± 0,52	0,24
Enfant de poids élevé pour l'âge gestationnel	n=1 197	156 (14,2%)	5 (8,8%)	4 (9,1%)	165 (13,8%)	0,33
Enfant petit pour l'âge gestationnel	n=1 197	19 (1,7%)	3 (5,3%)	1 (2,3%)	23 (1,9%)	0,1
Terme de grossesse (WG)	n=1 197	39,5 ± 1,56	39,4 ± 1,65	39,4 ± 1,52	39,5 ± 1,56	0,97
Accouchement prématuré (<37 WG)	n=1 197	70 (6,4%)	3 (5,3%)	4 (9,1%)	77 (6,4%)	0,72
Hypoglycémie néonatale	n=1 133	21 (2%)	0 (0%)	1 (3%)	22 (1,9%)	0,5
Mort-né	n=1 197	2 (0,2%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (0,2%)	1
Toute malformation	n=1 197	14 (1,3%)	3 (5,3%) *	2 (4,5%)	19 (1,6%)	0,02

Données sont n (%) ou moyenne ± déviation standard

Anti-GADs: anticorps Glutamic Acid Decarboxylase antibodies

*: vs ANTI-GAD négatif : symbole inséré seulement si significatif (p<0.05) après ajustement de Bonferroni pour la multiplicité

Tableau 5 : Déterminants des nourrissons de grande taille pour la gestation dans les analyses multivariées

	Modèle 1		Modèle 2		Modèle 3	
	aOR (95% CI)	p	aOR (95% CI)	p	aOR (95% CI)	p
Anti-GAD moyennement positif vs Anti-GAD négatif	0,61 (0,22-1,75)	0,363	0,65 (0,23-1,86)	0,422	0,67 (0,23-1,97)	0,46
Anti-GAD clairement positifs vs Anti-GAD négatif	0,64 (0,22-1,85)	0,411	0,70 (0,24-2,07)	0,52	0,68 (0,22-2,06)	0,49
Age (années)	0,97 (0,94-1)	0,1	0,97 (0,94-1)	0,13	0,96 (0,92-0,1)	0,02
Index de masse corporelle (kg/m ²)	1,08 (1,05-1,11)	<,0001	1,09 (1,05-1,12)	<,0001	1,08 (1,04-1,11)	<,0001
Maghrébin vs Européen	1,62 (1,01-2,6)	0,047	1,50 (0,93-2,44)	0,1	1,39 (0,85-2,28)	0,19
Africain du Sub-Saharan vs Européen	0,9 (0,49-1,66)	0,74	0,72 (0,38-1,37)	0,319	0,65 (0,33-1,26)	0,2
Indien-Pakistanaï-Sri Lankais vs Européen	0,79 (0,41-1,5)	0,37	0,76 (0,39-1,48)	0,43	0,75 (0,38-1,46)	0,39
Caribéen vs Européen	0,65 (0,25-1,68)	0,46	0,56 (0,2-1,55)	0,27	0,59 (0,21-1,63)	0,31
Autres vs Européen	0,63 (0,25-1,6)	0,33	0,62 (0,24-1,6)	0,32	0,58 (0,22-1,51)	0,27
Tabagisme durant la grossesse	0,53 (0,18-1,53)	0,24	0,37 (0,11-1,23)	0,1	0,4 (0,11-1,36)	0,14
Diabète gestationnel précoce vs DAG	0,73 (0,37-1,46)	0,38	0,88 (0,43-1,82)	0,74	0,88 (0,41-1,86)	0,73
Diabète gestationnel tardif vs DAG	0,94 (0,49-1,82)	0,87	1,1 (0,55-2,2)	0,78	1,12 (0,55-2,3)	0,75
Gain de poids durant la grossesse (kg)	x	x	1,04 (1,01-1,071)	0,02	1,04 (1,00-1,07)	0,02
Insulinothérapie durant la grossesse	x	x	1,24 (0,86-1,79)	0,26	1,18 (0,81-1,73)	0,38
Antécédent de macrosomie vs première grossesse	x	x	x	x	3,99 (2,25-7,07)	<,0001
Pas d'antécédent de macrosomie vs première grossesse	x	x	x	x	0,51 (0,32-0,82)	0,006

Données sont n (%) ou moyenne ± déviation standard

Anti-GADs: anticorps Glutamic Acid Decarboxylase antibodies

DAG = diabetes in pregnancy

5. Discussion

5.1 Prévalence des anticorps anti-GAD chez les femmes avec HDG

Notre étude était multi-ethnique et avec une large cohorte incluant 1097 femmes. Elle a montré une prévalence de 9% de femmes HDG avec des anti-GAD positifs[14]. Nous avons pris comme seuil 1 UI/ml. C'est le seuil le plus communément utilisé et on retrouvait pour les études, avec le même seuil, une prévalence allant de 1,4% à 4,2% [7,15–17]. La plus récente est belge, avec une prévalence de 1%, mais avec un seuil différent du nôtre[19]. Bo était le seul à classer les résultats en fonction du titre des antiGADs mais différemment de notre étude. Il retrouvait respectivement chez les femmes avec un diabète gestationnel une prévalence de 40% (1-5 U/mL), 20% (5-10 U/mL) et 40% (> 10 U/mL)[17]. Kousta avait la seule autre étude multiethnique, mais l'évaluation des anticorps ne s'est faite qu'en post-partum. Des seuils plus hauts ont été utilisés, principalement dans les pays d'Europe du Nord, où la prévalence de diabète de type 1 (DT1) est plus importante, et les anti-GAD étaient retrouvés aux alentours de 5% [6,8,50].

Dans une population de femmes sans HDG, on ne retrouvait quasiment pas les anti-GADs dans la majeure partie des études [15,17,18,51] sauf chez Järvelä, en Finlande, où on retrouvait une proportion de 2,1%[6].

En dehors du contexte de la grossesse, les anti-GADs ont été dosés dans la population générale. Une étude norvégienne a montré une prévalence approximative de 1% chez les femmes en âge de procréer [59].

Par ailleurs la positivité des anti-GADs est décrite dans d'autres types de diabète dont le MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) et dans les pancréatopathies (ex. pancréatite chronique, mucoviscidose) [60]. Il a été décrit aussi des sujets avec un diabète cétogène dont certains avaient les anticorps positifs et d'autres les anticorps négatifs [61]], mais les sujets avec les anticorps positifs ont été considérés comme DT1 sans investigations métaboliques approfondies. Ainsi, être positif pour les anti-GADs n'implique pas que le diabète est auto-immun.

L'immunotolérance, pouvant être à l'origine d'une sous-estimation du taux des anti-GADs, a été explorée dans certaines études qui ont évalué la persistance des anti-GADs dans le post-partum mais les titres des anticorps n'ont pas été donnés pour la plupart. Certains résultats étaient en faveur d'une séroconversion négative des anti-GADs [7,19]. Tandis que d'autres retrouvaient une persistance des anticorps (8,14,16) voire une séroconversion, en post partum, des femmes qui

étaient initialement négatives avec des taux qui variaient entre 2,7% et 5,88% [7,14].

5.2 Caractéristiques métaboliques des femmes avec HDG selon la présence des anticorps anti-GAD

Nous avons comme hypothèse de retrouver un profil métabolique, similaire à celui d'un DT1, chez les femmes avec des anti-GADs positifs. Mais cliniquement, aucune des caractéristiques n'était associées à la présence des anti-GADs : l'âge, l'IMC, l'absence d'antécédent personnel de macrosomie ou familiaux de diabète.

En ce qui concerne l'insulinorésistance, deux outils essentiels (HOMA-IR et HOMA-B) ont été étudiés, mais on ne retrouvait aucune association vis-à-vis des anti-GADs. Ce fut la même constatation dans d'autres études, sauf chez Bo qui retrouvait un HOMA-R plus bas en présence d'anticorps (GAD et ICA) [17]. Aussi, Bo comme Füchtenbusch et Yu trouvaient que la mise sous insuline était plus fréquente en présence des anticorps [9,14,17], contrairement aux résultats d'autres études incluant la nôtre [8,18,62].

Quoi qu'il en soit, la présence d'anticorps anti-GAD semble associée dans la plupart des études [8,14,15] à un taux plus fort de diabète, en post partum, après une HDG avec une prévalence, respectivement, chez Nilsson et Füchtenbusch à 50% [8] et 45% [14].

5.3 Événements de grossesse selon la présence des anti-GADs

Enfin, dans notre étude comme dans d'autres, les événements de la grossesse n'étaient pas associés à la présence des anti-GADs, mis à part les malformations que nous étions les seules à retrouver plus important lorsque les anti-GADs étaient positifs [8,9,17,18]. Tandis que dans l'étude récente belge de Beunen, une association a été trouvée avec les hypoglycémies néonatales et les troubles tensionnels durant la grossesse qui étaient plus fréquentes lorsque les anticorps étaient présents [19].

5.4 Forces et faiblesses de l'étude

La faiblesse de notre étude était liée aux autres anticorps non dosés, comme le ZnT8. En effet, le ZnT8 est de réalisation récente dans notre hôpital. Aussi, nous n'avons pas exploré l'état glycémique et les anti-GADs en post-partum, à la recherche respectivement du diabète et de la séroconversion. Par ailleurs nous n'avons pas introduit de groupe contrôle sans HDG et/ou non enceinte.

La taille de la population et la multiethnicité ont été notre force. La deuxième étude, en taille, était celle de Sung Hoon Yu, avec 887 femmes [9] tandis que les autres études regroupent moins de 500 femmes [6–8,14–19,46,50,51]. Par ailleurs nous avons évalué l'insulinorésistance par le HOMA-IR et le HOMA-B

Conclusion

La mesure universelle de GADA chez les femmes atteintes d'HDG permet d'identifier 9 % d'anticorps positifs, mais ne permet pas d'identifier celles qui présentent le risque le plus élevé d'événements indésirables liés aux HDG, sauf peut-être un taux de malformations plus élevé. Ceci reste cependant à confirmer dans d'autres études. Au vue de ces résultats, nous ne recommandons pas, dans l'évaluation du pronostic, la réalisation des anticorps, GADA, chez la femme avec une

Références

1. Billionnet C, Mitanchez D, Weill A, Nizard J, Alla F, Hartemann A, et al. Gestational diabetes and adverse perinatal outcomes from 716,152 births in France in 2012. *Diabetologia*. avr 2017;60(4):636-44.
2. Summary of expert consensus. *Diabetes & Metabolism*. 1 déc 2010;36(6, Part 2):695-9.
3. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. *Diabetes Care*. 1 mars 2010;33(3):676-82.
4. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy: A World Health Organization Guideline. *Diabetes Research and Clinical Practice*. mars 2014;103(3):341-63.
5. Damm P, Kühl C, Buschard K, Jakobsen BK, Svejgaard A, Sodoyez-Goffaux F, et al. Prevalence and Predictive Value of Islet Cell Antibodies and Insulin Autoantibodies in Women with Gestational Diabetes. *Diabetic Medicine*. juill 1994;11(6):558-63.
6. Järvelä IY, Juutinen J, Koskela P, Hartikainen AL, Kulmala P, Knip M, et al. Gestational Diabetes Identifies Women at Risk for Permanent Type 1 and Type 2 Diabetes in Fertile Age. *Diabetes Care*. 1 mars 2006;29(3):607-12.
7. Lapolla A, Fedele D, Pedini B, Dal Frà MG, Sanzari M, Masin M, et al. Low Frequency of Autoantibodies to Islet Cell, Glutamic Acid Decarboxylase, and Second-Islet Antigen in Patients with Gestational Diabetes Mellitus: A Follow-up Study. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 24 janv 2002;958(1):263-6.
8. Nilsson C, Ursing D, Törn C, Åberg A, Landin-Olsson M. Presence of GAD Antibodies During Gestational Diabetes Mellitus Predicts Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 1 août 2007;30(8):1968-71.
9. Yu SH, Park S, Kim HS, Park SY, Yim CH, Han KO, et al. The prevalence of GAD antibodies in Korean women with gestational diabetes mellitus and their clinical characteristics during and after pregnancy. *Diabetes Metab Res Rev*. mai 2009;25(4):329-34.
10. Committee ADAPP. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care*. 1 janv 2022;45(Supplement_1):S17-38.

11. Incani M, Baroni MG, Cossu E. Testing for type 1 diabetes autoantibodies in gestational diabetes mellitus (GDM): is it clinically useful? *BMC Endocr Disord.* déc 2019;19(1):44.
12. Wucher H, Lepercq J, Timsit J. Onset of autoimmune type 1 diabetes during pregnancy: Prevalence and outcomes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* août 2010;24(4):617-24.
13. Lapolla A, Dalfrà MG, Fedele D. Diabetes related autoimmunity in gestational diabetes mellitus: Is it important? *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases.* nov 2009;19(9):674-82.
14. Füchtenbusch M, Ferber K, Standl E, Ziegler AG. Prediction of Type 1 Diabetes Postpartum in Patients With Gestational Diabetes Mellitus by Combined Islet Cell Autoantibody Screening A Prospective Multicenter Study. 1997;46:9.
15. Cossu E, Incani M, Pani MG, Gattu G, Serafini C, Strazzera A, et al. Presence of diabetes-specific autoimmunity in women with gestational diabetes mellitus (GDM) predicts impaired glucose regulation at follow-up. *J Endocrinol Invest.* sept 2018;41(9):1061-8.
16. Rudland VL, Pech C, Harding AJ, Tan K, Lee K, Molyneaux L, et al. Zinc transporter 8 autoantibodies: what is their clinical relevance in gestational diabetes? *Diabet Med.* mars 2015;32(3):359-66.
17. Bo S, Menato G, Pinach S, Signorile A, Bardelli C, Lezo A, et al. Clinical characteristics and outcome of pregnancy in women with gestational hyperglycemia with and without antibodies to beta-cell antigens. 2003;5.
18. Murgia C, Orrù M, Portoghese E, Garau N, Zedda P, Berria R, et al. Autoimmunity in gestational diabetes mellitus in Sardinia: a preliminary case-control report. *Reprod Biol Endocrinol.* déc 2008;6(1):24.
19. Beunen K, Vercauter L, Van Crombrugge P, Moyson C, Verhaeghe J, Vandeginste S, et al. Type 1 diabetes-related autoimmune antibodies in women with gestational diabetes mellitus and the long-term risk for glucose intolerance. *Frontiers in Endocrinology.* 1 août 2022;13:973820.
20. Buschard K, Hougaard P, Mølsted-Pedersen L, Kühl C. Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus diagnosed during pregnancy: a clinical and prognostic study. *Diabetologia.* janv 1990;33(1):31-5.
21. Persson M, Norman M, Hanson U. Obstetric and Perinatal Outcomes in Type 1 Diabetic Pregnancies. *Diabetes Care.* 1 nov 2009;32(11):2005-9.

22. Fontaine P, Vambergue A. Diabète gestationnel. In: *Traité de diabétologie*. Paris: Flammarion; 2005. p. 784-90. (Médecine-sciences).
23. Galtier F, Brunet C, Bringer J. Diabètes et grossesse. In: Louis Monier, eds *Diabétologie*. Masson; 2010. p. p.305-16.
24. Behboudi-Gandevani S, Amiri M, Bidhendi Yarandi R, Ramezani Tehrani F. The impact of diagnostic criteria for gestational diabetes on its prevalence: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr*. 2019;11:11.
25. Standards of Medical Care in Diabetes-2016: Summary of Revisions. *Diabetes Care*. janv 2016;39 Suppl 1:S4-5.
26. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*. 30 août 2014;384(9945):766-81.
27. Saeedi M, Cao Y, Fadl H, Gustafson H, Simmons D. Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus when implementing the IADPSG criteria: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Research and Clinical Practice*. févr 2021;172:108642.
28. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 2010;34(5):513.
29. Haute Autorité de santé. Rapport de synthèse sur le dépistage et le diagnostic du diabète gestationnel, juillet 2005. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. févr 2006;34(2):167-73.
30. Sermer M, Naylor CD, Gare DJ, Kenshole AB, Ritchie JWK, Farine D, et al. Impact of increasing carbohydrate intolerance on maternal-fetal outcomes in 3637 women without gestational diabetes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. juill 1995;173(1):146-56.
31. Uvena-Celebrezze J, Catalano PM. The Infant of the Woman With Gestational Diabetes Mellitus. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. mars 2000;43(1):127.
32. Morrison JJ, Rennie JM, Milton PJ. Neonatal respiratory morbidity and mode of delivery at term: influence of timing of elective caesarean section. *Br J Obstet Gynaecol*. févr 1995;102(2):101-6.
33. 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*. févr 2003;101(2):380-92.

34. Jacobson JD, Cousins L. A population-based study of maternal and perinatal outcome in patients with gestational diabetes. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 1 oct 1989;161(4):981-6.
35. Goldman M, Kitzmiller JL, Abrams B, Cowan RM, Laros RK. Obstetric complications with GDM. Effects of maternal weight. *Diabetes*. déc 1991;40 Suppl 2:79-82.
36. 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*. 10 avr 2002;102(1):31-5.
37. Langer O, Yogev Y, Xenakis EMJ, Brustman L. Overweight and obese in gestational diabetes: The impact on pregnancy outcome. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 1 juin 2005;192(6):1768-76.
38. Dubois-Laforgue D. Étiologie et physiopathologie du diabète de type 1. In: *Endocrinologie-Nutrition*,. Paris: EMC (Elsevier Masson SAS,; 2007.
39. Hänninen A, Jalkanen S, Salmi M, Toikkanen S, Nikolakaros G, Simell O. Macrophages, T cell receptor usage, and endothelial cell activation in the pancreas at the onset of insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest*. nov 1992;90(5):1901-10.
40. Meier JJ, Lin JC, Butler AE, Galasso R, Martinez DS, Butler PC. Direct evidence of attempted beta cell regeneration in an 89-year-old patient with recent-onset type 1 diabetes. *Diabetologia*. août 2006;49(8):1838-44.
41. Ziegler AG, Hummel M, Schenker M, Bonifacio E. Autoantibody appearance and risk for development of childhood diabetes in offspring of parents with type 1 diabetes: the 2-year analysis of the German BABYDIAB Study. *Diabetes*. mars 1999;48(3):460-8.
42. Dang M, Rockell J, Wagner R, Wenzlau JM, Yu L, Hutton JC, et al. Human type 1 diabetes is associated with T cell autoimmunity to zinc transporter 8 (ZnT8). *J Immunol*. 15 mai 2011;186(10):6056-63.
43. Kelleher SL, McCormick NH, Velasquez V, Lopez V. Zinc in specialized secretory tissues: roles in the pancreas, prostate, and mammary gland. *Adv Nutr*. mars 2011;2(2):101-11.
44. Wenzlau JM, Juhl K, Yu L, Moua O, Sarkar SA, Gottlieb P, et al. The cation efflux transporter ZnT8 (Slc30A8) is a major autoantigen in human type 1 diabetes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 10 oct 2007;104(43):17040.

45. Mauricio D, Balsells M, Morales J, Corcoy R, Puig-Domingo M, de Leiva A. Islet cell autoimmunity in women with gestational diabetes and risk of progression to insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev.* déc 1996;12(4):275-85.
46. Dozio N, Beretta A, Belloni C, Castiglioni M, Rosa S, Bosi E, et al. Low Prevalence of Islet Autoantibodies in Patients With Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 1 janv 1997;20(1):81-3.
47. Whittingham S, Byron SL, Tuomilehto J, Zimmet PZ, Myers MA, Vidgren G, et al. Autoantibodies associated with presymptomatic insulin-dependent diabetes mellitus in women. *Diabet Med.* août 1997;14(8):678-85.
48. Bingley PJ. Clinical applications of diabetes antibody testing. *J Clin Endocrinol Metab.* janv 2010;95(1):25-33.
49. Albareda M, Caballero A, Badell G, Piquer S, Ortiz A, de Leiva A, et al. Diabetes and Abnormal Glucose Tolerance in Women With Previous Gestational Diabetes. *Diabetes Care.* 1 avr 2003;26(4):1199-205.
50. Dereke J, Nilsson C, Landin-Olsson M, Hillman M. Prevalence of zinc transporter 8 antibodies in gestational diabetes mellitus: ZnT8 antibodies in gestational diabetes mellitus. *Diabetic Medicine.* déc 2012;29(12):e436-9.
51. Mitchell ML, Hermos RJ, Larson CA, Palomaki GE, Haddow JE. Prevalence of GAD autoantibodies in women with gestational diabetes: a retrospective analysis. *Diabetes Care.* 1 nov 2000;23(11):1705-6.
52. Bartha JL, Martinez-del-Fresno P, Comino-Delgado R. Postpartum metabolism and autoantibody markers in women with gestational diabetes mellitus diagnosed in early pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* avr 2001;184(5):965-70.
53. Haller-Kikkatalo K, Uibo R. Clinical Recommendations for the Use of Islet Cell Autoantibodies to Distinguish Autoimmune and Non-Autoimmune Gestational Diabetes. *Clin Rev Allergy Immunol.* févr 2016;50(1):23-33.
54. Cosson E, Bentounes SA, Nachtergaele C, Berkane N, Pinto S, Sal M, et al. Prognosis Associated with Sub-Types of Hyperglycaemia in Pregnancy. *J Clin Med.* 30 août 2021;10(17):3904.
55. Cosson E, Vicaut E, Tatulashvili S, Portal JJ, Nachtergaele C, Sal M, et al. Is there a residual risk of large-for-gestational-age infant related to gestational diabetes mellitus when it is treated? *Diabetes & Metabolism.* 1 sept 2022;48(5):101376.

56. Cosson E, Nachtergaele C, Vicaut E, Tatulashvili S, Sal M, Berkane N, et al. Metabolic characteristics and adverse pregnancy outcomes for women with hyperglycaemia in pregnancy as a function of insulin resistance. *Diabetes Metab.* mai 2022;48(3):101330.
57. Egan AM, Bogdanet D, Griffin TP, Kgosidialwa O, Cervar-Zivkovic M, Dempsey E, et al. A core outcome set for studies of gestational diabetes mellitus prevention and treatment. *Diabetologia.* juin 2020;63(6):1120-7.
58. Leroy B, Lefort F. The weight and size of newborn infants at birth. *Rev Fr Gynecol Obstet.* juill 1971;66(6):391-6.
59. Sørgerd EP, Thorsby PM, Torjesen PA, Skorpen F, Kvaløy K, Grill V. Presence of anti-GAD in a non-diabetic population of adults; time dynamics and clinical influence: results from the HUNT study. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2015;3(1):e000076.
60. Konrad K, Kapellen T, Lilienthal E, Prinz N, Bauer M, Thon A, et al. Does β -Cell Autoimmunity Play a Role in Cystic Fibrosis-Related Diabetes? Analysis Based on the German/Austrian Diabetes Patienten Verlaufsdokumentation Registry. *Diabetes Care.* 1 août 2016;39(8):1338-44.
61. Maldonado M, Hampe CS, Gaur LK, D'Amico S, Iyer D, Hammerle LP, et al. Ketosis-prone diabetes: dissection of a heterogeneous syndrome using an immunogenetic and beta-cell functional classification, prospective analysis, and clinical outcomes. *J Clin Endocrinol Metab.* nov 2003;88(11):5090-8.
62. Kousta E, Lawrence NJ, Anyaoku V, Johnston DG, McCarthy MI. Prevalence and features of pancreatic islet cell autoimmunity in women with gestational diabetes from different ethnic groups. *BJOG: An Internal Journal of Obs Gyn.* juill 2001;108(7):716-20.

RÉSUMÉ

Contexte

Nous avons exploré l'association entre la présence d'anticorps anti-acide glutamique décarboxylase (GADA) et les complications de la grossesse chez les femmes atteintes d'hyperglycémie pendant la grossesse (HDG).

Patientes et méthodes

À partir d'une étude de cohorte prospective, nous avons inclus 1 182 femmes atteintes de HDG dont les GADA ont été mesurés au début des soins. Nous avons comparé les complications de grossesse en fonction du niveau de GADA.

Résultats

Sur les 1 182 femmes étudiées, on avait respectivement 1 095, 56 et 31 femmes des GADA négatifs (<1 UI/mL), modérément positifs (1-3 UI/mL) et clairement positif (>3 UI/mL). Bien que les caractéristiques socio-économiques, cliniques et biologiques soient similaires dans les trois catégories, des valeurs de glycémie à jeun plus élevées lors du dépistage d'HDG ont été observées dans les catégories modérément et clairement positives. Au début de la prise en charge d'HDG, les niveaux de fructosamine étaient les plus élevés chez les femmes avec un GADA clairement positif. Dans l'évaluation de l'insulinorésistance et de l'insulinosensibilité respectivement par le HOMA-IR et HOMA-B nous retrouvons des données similaires pour les trois catégories. Le gain de poids gestationnel et la prévalence des complications (insulinothérapie, césarienne, troubles hypertensifs, nourrissons de grande et de petite taille pour l'âge gestationnel, prématurité et hypoglycémie néonatale) étaient similaires dans toutes les catégories. Le taux de nourrissons de grande taille pour l'âge gestationnel ne différait pas après ajustement pour les facteurs de confusion.

Conclusion

Le dosage universelle, des GADA, chez les femmes atteintes de HDG a mis en évidence que 9% d'anticorps GADA positifs. Cependant, cela n'a pas été utile pour identifier les personnes les plus à risque de complications de la grossesse liée à l'HDG.