

THESE
POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'état

Diane DRIGUEZ

Née le 13 Avril 1976 à Paris

Présentée et soutenue publiquement le 07 Juillet 2011

**APPORTS DU DOSAGE DE LA FRUCTOSAMINE COMME
MARQUEUR DE COMPLICATIONS OBSTETRIQUES DANS LE
DIABETE GESTATIONNEL, ETUDE PROSPECTIVE.**

Président: Professeur Dominique LUTON

Directeur: Docteur Olivier POUJADE

Résidente de Médecine Générale

Remerciements

Je suis heureuse de pouvoir remercier le Docteur Olivier Poujade qui m'a confié ce travail, merci pour ta grande disponibilité et ta patience. T'avoir comme directeur de thèse fut un réel plaisir. Tes qualités professionnelles n'ont d'égal que ta gentillesse et ton intégrité.

Au président du jury, Monsieur le Professeur Dominique Luton : vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse, veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect.

Aux membres du jury:

Monsieur le Professeur Laurent Mandelbrot : je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Recevez l'expression de ma gratitude.

Monsieur le Professeur Philippe Cornet : votre soutien lors des périodes difficiles restera à jamais gravé dans ma mémoire. Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de juger cette thèse. Veuillez trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance et de ma profonde considération.

A mes proches:

Mes parents : pour votre soutien sans faille, votre amour et votre compréhension, vos encouragements qui m'ont amené là où je suis aujourd'hui. Merci de m'avoir tant donné.

Ma sœur, Matthias, Jérémie, Emmanuelle et Eva que j'aime tant.

Mes frères David et Benjamin, merci de partager ce moment.

A Dorothée, ma cousine préférée.

A la mémoire de mes grands-parents, Papo, Yaya, Dédée et Bon-papa, ils auraient été fiers...

A Toute ma famille.

A mes amis:

Daphné, qui me connaît depuis le PCEMI, et a toujours su m'écouter et surtout me conseiller.

Laurence ou « Lau » qui me supporte depuis l'externat.

Céline, merci d'avoir pensé à Olivier pour ma thèse.

Rosa, que j'ai connue au collège, et oui il en fallu du temps pour en finir avec ces études !

A tous ceux qui m'ont accompagné durant mes études.

A mes compagnons d'internat, en particulier Paméla et Clémentine avec qui j'ai passé d'excellents moments à Poissy.

Et à tous ceux qui me sont chers....

Table des matières.

INTRODUCTION.....	4
A. Définition du diabète gestationnel.....	4
B. Moyens de dépistage et diagnostic du diabète gestationnel.....	5
1. Modalité de dépistage.....	5
2. Modalité de diagnostic.....	6
C. Conséquences du diabète gestationnel.....	9
1. A court terme.....	9
2. A long terme.....	10
D. Principes du traitement du diabète gestationnel.....	11
E. Fructosamine: description de la protéine, rôles, apports dans le diagnostic et le suivi des patientes.....	14
F. Dystocie des épaules: définition, risques, conséquences.....	15
II. PATIENTES, MATERIELS et METHODES.....	19
A. Type d'étude.....	19
B. Caractéristiques des patientes.....	19
C. Dépistage du diabète gestationnel et dosage de la fructosamine.....	19
D. Prise en charge du diabète gestationnel dans notre étude.....	20
E. Technique d'analyses biologiques.....	20
F. Analyses statistiques.....	21
III. RESULTATS.....	22
IV. DISCUSSION.....	29
A. Age maternel.....	29
B. Insulinothérapie et taux d'hémoglobine glycosylée (HbA1c).....	29
C. Type d'entrée en travail.....	30
D. Aspect du liquide amniotique.....	31
E. Dystocie des épaules et manœuvres obstétricales spécifiques.....	32
F. Rôle de la fructosamine comme test de dépistage du diabète gestationnel.....	35
G. Variations des taux de fructosamine pendant la grossesse.....	35
H. Forces et faiblesses du travail.....	36
V. CONCLUSION.....	37
VI. Références bibliographiques :.....	38

INTRODUCTION

A. Définition du diabète gestationnel

Le diabète gestationnel est un trouble de la tolérance glucidique conduisant à une hyperglycémie de gravité variable, survenant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse, quels que soient le traitement nécessaire et l'évolution après l'accouchement [1].

Cette définition englobe en fait deux entités différentes qu'il convient de distinguer :

- un diabète patent, le plus souvent de type 2, préexistant à la grossesse et découvert seulement à l'occasion de celle-ci, et qui persistera après l'accouchement.
- une anomalie de la tolérance glucidique réellement apparue en cours de grossesse, généralement en deuxième partie, et disparaissant, au moins temporairement, dans le post-partum.

Cette définition regroupe des affections de gravité variable selon le niveau de glycémie, ainsi que des complications de gravité différente.

La prévalence du diabète gestationnel est similaire à celle du diabète non insulino-dépendant [2] et dépend du test diagnostique utilisé. C'est une maladie fréquente. Dans la population européenne, sa prévalence est de l'ordre de 2 à 6% de toutes les grossesses. [1,3]

B. Moyens de dépistage et diagnostic du diabète gestationnel

Le dépistage systématique ou ciblé du diabète gestationnel est controversé et se traduit par une grande hétérogénéité des recommandations internationales et des pratiques professionnelles [2].

Il existe 11 recommandations internationales, 7 seuils différents de glycémie sont proposés pour l'HGPO 75 g et 2 pour l'HGPO 100 g [2].

Il n'existe pas de consensus international sur les stratégies de dépistage, les outils diagnostics à mettre en œuvre et les seuils à utiliser. Ces seuils devraient idéalement correspondre aux seuils pour lesquels la prise en charge permet une réduction significative des complications périnatales [2].

1. Modalité de dépistage

Selon les dernières recommandations du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF), en l'absence de 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** en l'absence de facteurs de risque [3]. **Le dépistage du diabète gestationnel est recommandé en présence d'au moins un des critères suivants** : âge maternel supérieur ou égal à 35 ans, IMC supérieur ou égal à 25 kg/m², antécédents familiaux au 1^{er} degré de diabète de type 2 (DT2), antécédents personnels de diabète gestationnel ou d'enfant macrosome [3].

Idéalement, en présence d'un des facteurs de risque de diabète précédemment définis, le dépistage doit être fait en consultation préconceptionnelle ou lors de la première consultation prénatale par une glycémie à jeun à la recherche d'un DT2 méconnu [3]. Chez les femmes

n'ayant pas eu ce dépistage précoce, le dépistage doit être réalisé entre 24 et 28 semaines d'aménorrhée (date à laquelle la tolérance au glucose se détériore au cours de la grossesse) par une hyperglycémie provoquée par voie orale avec 75g de glucose (HGPO).

En cas de normalité du dépistage entre 24 et 28 semaines d'aménorrhée (SA), il n'y a pas d'arguments pour répéter ultérieurement le dépistage à titre systématique. [3]

La mise en évidence de biométries foetales supérieures au 97^e percentile ou d'un hydramnios chez une femme sans facteur de risque doit également faire rechercher un diabète gestationnel [3].

Auparavant le dépistage du diabète gestationnel se faisait entre 24 et 28 SA par le test d'O'Sullivan, consistant à doser la glycémie veineuse une heure après ingestion de 50 g de glucose [1]. Le dépistage était considéré comme positif si la glycémie était supérieure ou égale à 1,30 (7,2 mmol) ou 1,40g/L (7,8 mmol) en fonction de la sensibilité désirée; le seuil de 1,30g/L offrait une sensibilité de 100% mais était associé à un nombre plus élevé de faux positifs [1].

2. Modalité de diagnostic

En cas de dépistage positif, il était nécessaire de réaliser un test diagnostique qui reposait sur l'HGPO à 100g de glucose. Toutefois, si la glycémie au cours du test d'O' Sullivan était > 2g/l (11,1 mmol), le diagnostic de diabète gestationnel ne nécessitait pas d'HGPO et la femme devait être traitée [1]. Afin d'optimiser la prise en charge thérapeutique, il était souhaitable que le délai entre le test d'O' Sullivan et l'HGPO ne dépasse pas 7 jours. [1]

L'HGPO à 100 g devait être réalisée le matin, chez une femme à jeun et au repos pendant la durée du test et n'ayant pas modifié son alimentation habituelle; une glycémie veineuse devait être mesurée aux temps 0, 60, 120 et 180 minutes. Le diagnostic de diabète gestationnel était

posé sur la présence de 2 valeurs supérieures ou égales aux seuils suivants: 0,95 ; 1,80 ; 1,55 ; 1,40 g/l soit 5,3 ; 10,1 ; 8,7 ; 7,8 mmol (critères de Carpenter et Coustan) [1].

La constatation d'une seule valeur anormale était considérée par certains comme une anomalie de la tolérance au glucose qui justifiait de refaire le test diagnostique et/ou une surveillance accrue de ces femmes. [1]

Aujourd'hui **au premier trimestre**, en présence de facteur de risque, le diagnostic repose sur une glycémie à jeun:

- si la glycémie à jeun est supérieure ou égale à **1,26g/l (7mmol/l) : diagnostic de DT2**

- si la glycémie à jeun est supérieure ou égale à **0,92g/l (5.1mmol/l) : diagnostic de diabète gestationnel** [3].

Entre 24 et 28 SA il existe actuellement **deux méthodes diagnostiques**: la méthode en deux temps comme décrit ci-dessus (dépistage par dosage de la glycémie une heure après ingestion de 50g de glucose, puis diagnostic par une HGPO avec 100g de glucose) **et la méthode en un temps** (HGPO avec 75g de glucose). Chacune des méthodes a une bonne reproductibilité, sans nécessiter de régime diététique préalable. L'étude HAPO (publiée dans le "New England Journal of Medicine", Mai 2008) a montré une corrélation linéaire et positive entre la morbidité materno-fœtale et l'hyperglycémie maternelle [4]. Elle a permis de proposer en Mars 2010 grâce à un consensus international, l'International Association of Diabetes Pregnancy Study Group (IADPSG), de **nouveaux critères diagnostiques** de diabète gestationnel établis en fonction de la morbi-mortalité materno-fœtale à court terme (macrosomie, prématurité, dystocie des épaules, hypoglycémie néonatale, ictère, césarienne, pré-éclampsie). Alors que les critères de Carpenter et Coustan, solides sur le plan épidémiologique, étaient établis en fonction du risque d'évolution ou non vers un DT2, ne

tenaient pas compte des complications périnatales. Au final, **aujourd'hui la méthode en un temps est recommandée pour le diagnostic de diabète gestationnel**. Elle a l'avantage d'une meilleure tolérance, d'une réduction du délai de prise en charge, d'une meilleure observance et d'une simplicité des critères facilitant la mémorisation [3]. Elle se fait entre 24 et 28 SA, avec l'HGPO à 75g de glucose avec mesure des glycémies à 0, 1 et 2 h [3]. Les seuils universaux proposés pour le diagnostic de diabète gestationnel sont de 0,92 g/l (5,1mmol/l) de glycémie à jeun. Si la glycémie à jeun est supérieure ou égale à **0,92 g/l (5,1mmol/l)** et/ou la **glycémie 1 heure** après une charge orale de 75g de glucose est supérieure ou égale à **1,80 g/l (10,0mmol/l)** et/ou la **glycémie 2 heures** après la charge est supérieure ou égale à **1,53 g/l (8,5mmol/l)** alors le **diagnostic de diabète gestationnel peut être posé** [3].

Aucune autre méthode (dosage plasmatique de l'HbA1c ou de la fructosamine, glycosurie, glycémie au hasard, et/ou postprandiale) ne peut être actuellement recommandée pour le dépistage et le diagnostic de diabète gestationnel. [1,3]

Au total les données de la littérature scientifique ne permettaient 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 a longtemps conduit à ne pas faire de recommandations dans l'attente d'études complémentaires. En effet les méthodes diagnostiques et les seuils de glycémie n'ont cessé d'évoluer sans jamais toutefois avoir de références universelles. Les données nouvelles depuis 2005 avec notamment les résultats de l'étude HAPO, et la volonté internationale, enfin, d'uniformisation des critères diagnostiques ont justifié un travail de mise à jour. En mars 2010, l'IADPSG propose des nouveaux critères diagnostiques et la Société Francophone du Diabète et le CNGOF publient un référentiel sur les modalités de dépistage, de diagnostic, de prise en charge thérapeutique et de suivi [1-3, 5, 4].

C. Conséquences du diabète gestationnel

Plusieurs complications ou pathologies découlent du diabète gestationnel aussi bien chez la mère que chez l'enfant, à court et à long terme [1].

1. A court terme.

A court terme, la prévalence des complications suivantes augmente avec le diabète gestationnel :

- Chez la mère: hypertension artérielle gravidique et pré-éclampsie [6-8], accouchement par césarienne. Par ailleurs certains troubles psychologiques à type d'anxiété ou d'altération de la perception de soi peuvent apparaître après l'annonce du diagnostic de diabète gestationnel.

- Chez l'enfant: macrosomie [9, 10], dystocie des épaules, détresse respiratoire et complications métaboliques néonatales en particulier hypoglycémie et hyper bilirubinémie.

Les patientes ayant un diabète gestationnel sont considérées comme à risque de présenter une dystocie des épaules lors de l'accouchement. L'examen physique des nouveau-nés de mères diabétiques indique que les fœtus ayant subi une dystocie des épaules présentent un diamètre bi acromial augmenté et une disproportion du thorax par rapport au pôle céphalique. Des degrés modérés d'intolérance au glucose peuvent être à l'origine de macrosomie, en particulier s'ils coïncident avec une obésité maternelle [11].

Selon les études, la macrosomie (définie par un poids de naissance > 4000g ou 4500g ou > 90^e percentile pour l'âge gestationnel) survient dans 15 à 30 % des grossesses avec diabète gestationnel, et se complique dans 4 à 11% des cas: césariennes, dystocies des épaules et lésions du plexus brachial [12]. Le risque de complication croît avec le poids de naissance [2].

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

[²]. 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 (tout comme l'origine ethnique de la mère), plus importants que le niveau de la glycémie elle-même. Le taux de macrosomie et de ses complications croît avec le niveau de la glycémie maternelle, mais les seuils diagnostiques ainsi que l'efficacité de la prise en charge restent discutés, notamment pour les "hyperglycémies modérées" [²].

2. A long terme.

- **Chez la mère** : le diabète gestationnel est un facteur prédictif de la survenue d'un diabète non insulino-dépendant (DNID) à distance, dans près de 15 à 60% des cas selon les groupes d'étude et la durée du suivi [^{1, 5}]. Cette pathologie affecte environ 2 à 3% des adultes en France et peut rester longtemps asymptomatique, jusqu'aux complications vasculaires d'où l'intérêt de surveiller à long terme ces mères atteintes de diabète gestationnel. Le dépistage du DNID est recommandé lors de la consultation postnatale, avant une nouvelle grossesse puis tous les un à trois ans, selon les facteurs de risque, pendant au moins 25 ans. Le dépistage peut être réalisé par la glycémie à jeun ou l'HGPO. La sensibilité de la glycémie à jeun pour le diagnostic de DNID est inférieure à celle de l'HGPO. Le dosage de l'HbA1c est simple et pragmatique, mais n'est pas actuellement recommandé en France. Dans une étude d'observation récente, ce risque a été estimé à environ 20% après 9 ans [¹³]. Selon les dernières recommandations du CNGOF, le diabète gestationnel expose à un risque ultérieur accru de DNID, multiplié par 7. Le risque augmente avec le temps et persiste au moins 25 ans. Les risques de survenue du syndrome métabolique sont multipliés par 2 à 5, ceux de pathologies cardiovasculaires par 1,7 environ. Le risque de survenue d'un diabète de type 1 ne semble pas plus fréquent après un diabète gestationnel, mais le diabète gestationnel peut en

être le révélateur. Il n'y a pas d'argument pour en recommander le dépistage systématique par les anticorps anti-Glutamate Acid Decarboxylase (GAD) après un diabète gestationnel [3].

- **Chez les enfants** il y a un risque accru d'obésité qui constitue un facteur de risque cardiovasculaire, et de DNID [1, 5]. C'est une population à risque modéré de complications métaboliques à long terme. La faisabilité et l'utilité d'un suivi spécifique particulier ne sont actuellement pas clairement codifiées ni validées. Néanmoins, les parents, ainsi que les pédiatres et les médecins qui suivent ces enfants, doivent être informés du risque d'apparition de ces complications métaboliques à long terme. À ce titre, la surveillance de l'évolution pondérale infantile et la prise en charge d'éventuels troubles de la corpulence et/ou de la tension artérielle doivent être envisagées et conseillées de façon globale (activité physique, nutritionnelle et psychologique) pour l'enfant et sa famille [3]. Cependant, aucune étude correctement menée ne permet d'étayer cette hypothèse [2].

D. Principes du traitement du diabète gestationnel

Le traitement spécifique du diabète gestationnel (diététique, auto surveillance glycémique, insulinothérapie si indiquée) réduit le risque de complications périnatales sévères, de macrosomie fœtale et de pré-éclampsie par rapport à l'abstention thérapeutique, sans majoration des risques de césarienne [3].

Les principes du traitement sont:

- une nécessité d'une prise en charge rapide car l'efficacité d'un traitement précoce est meilleure [1].
- L'auto surveillance glycémique quotidienne à l'aide d'un lecteur de glycémie capillaire étalonné selon les procédures en vigueur, au minimum le matin à jeun et 2 h après le début de chacun des trois principaux repas. A partir des valeurs de glycémie, une décision de

modification thérapeutique ou d'insulinothérapie peut être prise (la fructosamine et l'hémoglobine glyquée ne permettant pas une adaptation assez rapide du traitement). L'auto surveillance glycémique est indispensable pour adapter les doses d'insuline et est recommandée entre 4 et 6 fois par jour [1,5].

- La recherche pluriquotidienne d'une cétonurie.

- Les consultations fréquentes (tous les 15 voire 8 jours) avec l'équipe de diabétologie (médecin, infirmière, diététicienne).

- Le contrôle glycémique, qui est l'élément le plus important. La glycémie doit être surveillée au minimum 4 fois par jour. **Les objectifs glycémiques** actuellement validés sont une **glycémie à jeun < 0,95g/l (5,3mmol) et une glycémie mesurée 2 h après chaque repas < 1,20g/l (6,7mmol)**. Il n'y a pas à ce jour d'étude interventionnelle validant le seuil de 0,92g/l comme objectif thérapeutique [1,5].

Le traitement doit toujours comporter une prescription diététique adaptée à chaque cas après enquête alimentaire, tenant compte du poids pré-gestationnel et de la prise de poids pendant la grossesse et s'appuyant sur les principes suivants [3]:

- le niveau énergétique quotidien recommandé se situe entre 25 et 35 kcal/kg/j et peut être réduit d'un tiers en cas d'obésité, en atteignant au minimum 1600 Kcal par jour. Le niveau énergétique peut également être réduit lorsque la prise pondérale dépasse 1,8kg/mois chez la femme de poids normal, et 0,9kg/mois chez la femme obèse. Dans les autres situations, les apports sont de l'ordre de 1800 à 2200 Kcal/j. Dans tous les cas, la présence d'une cétonurie fréquente doit faire élargir la ration énergétique.
- l'alimentation doit comporter 40 à 50% de glucides, en privilégiant les glucides de faible index glycémique et les fibres;
- la ration énergétique totale doit être répartie en trois repas et deux à trois collations [3].

L'insulinothérapie doit être instaurée [1,3]:

- dans tous les cas sans retard pour éviter une inefficacité de la prise en charge;
- d'emblée si la glycémie à jeun est supérieure à 1,30 g/l (7,2 mmol) lors du test diagnostique;
- **après sept à dix jours de suivi correct des règles hygiéno-diététiques**, si les glycémies **à jeun sont > 0,95g/l** (5,3mmol) et/ou si les glycémies mesurées **2 h après un repas sont > 1,20g/l** (6,7mmol).
- Il est souhaitable de maintenir la moyenne de l'ensemble des glycémies capillaires sous le seuil de 1,05g/l (5,8 mmol).
- l'intérêt d'une insulinothérapie systématique, quel que soit le niveau glycémique, n'est pas démontré.

Le schéma d'insulinothérapie proposé comporte une injection d'insuline rapide avant chaque repas si les glycémies post-prandiales sont élevées et une injection d'insuline d'action intermédiaire au dîner ou au coucher, si la glycémie à jeun au réveil est élevée. Les doses d'insuline doivent être augmentées rapidement de 2 en 2UI, voire de 4 en 4UI chez la femme obèse, jusqu'à obtention des objectifs cités plus haut. Seule l'insuline "humaine" sera utilisée. Une véritable éducation de la patiente doit être réalisée comme pour tout diabétique. Les patientes doivent pouvoir joindre l'équipe de diabétologie 24 h sur 24 [1].

Les antidiabétiques oraux n'ont pas l'AMM pendant la grossesse et ne sont pas recommandés. Les données concernant le glibenclamide et la metformine semblent rassurantes, cependant des études complémentaires sont nécessaires avant d'envisager leur utilisation en routine pendant la grossesse [3].

En l'absence de contre-indication obstétricale, le maintien d'une **activité physique** régulière compatible avec la grossesse doit être encouragé : environ 30 minutes trois à cinq fois par semaine [1,3].

E. Fructosamine: description de la protéine, rôles, apports dans le diagnostic et le suivi des patientes.

La fructosamine représente la fraction glyquée des protéines sériques dont la protéine majoritaire est l'albumine. Les fructosamines sont des kéto-amines générées par une réaction non enzymatique de liaison d'un hydrate de carbone (en général le glucose) avec une protéine (en général l'albumine). La concentration en fructosamine dépend donc de la glycémie et du turn-over des protéines sériques. Sur la base d'une demi-vie de l'albumine de quinze à vingt jours, le dosage de la fructosamine reflète l'équilibre glycémique des deux à trois semaines qui précèdent le dosage [14]. Son dosage offre l'avantage d'être **simple** et peu cher.

Son utilisation en tant que test de dépistage du diabète gestationnel pose plusieurs problèmes. Tout d'abord il n'existe pas de norme établie pour la grossesse et la mesure de la fructosamine n'est pas standardisée. De plus la valeur de la fructosamine varie en fonction du taux d'albumine qui diminue pendant la grossesse [15]. Enfin, plusieurs études ont évalué la sensibilité et la spécificité de la fructosamine pour le dépistage du diabète gestationnel en comparaison avec une HGPO, et démontrent que la sensibilité de la fructosamine pour le dépistage et le diagnostic du diabète gestationnel est mauvaise, comme le montre le tableau 1.

Tableau 1. Sensibilité et spécificité de la fructosamine pour le dépistage et le diagnostic du diabète gestationnel.

Auteur	Référence	Année	N	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	Taux de DG* dépisté	Test de dépistage de référence
Cefalu	16	1990	97	15.4	97.6	13%	100g**
Nasrat	17	1990	98	50	90	6%	75g (0-2h)
Corcoy	15	1991	569	8.3	100	8%	50 puis 100g
Uncu	18	1995	42	71	46	33%	50 puis 100g
Hughes	19	1995	682	79	77	24%	50 puis 100g
Weerasekera	20	2000	210	87.5	94.5	8%	75g (0-2h)
Agarwal	21	2000	430	83	34	27%	100g**

* Diabète gestationnel

** Carpenter et Coustan

Aujourd'hui les recommandations officielles (CNGOF, HAS) préconisent de ne pas utiliser le dosage de la fructosamine pour le **diagnostic** ou le **dépistage** du diabète gestationnel car ce test n'est pas suffisamment sensible.

La fructosamine peut-elle avoir un rôle comme **indice de contrôle glycémique** dans le diabète gestationnel ? Les études semblent montrer que l'HbA1c reste un marqueur plus fiable du contrôle glycémique à court terme.

Les variations des niveaux de fructosamine isolés ne fournissent pas non plus une base pour les changements **thérapeutiques** dans le diabète gestationnel car les glycémies à jeun restent une meilleure base à court terme.

Après avoir évoqué le rôle de la fructosamine dans le dépistage, le diagnostic, et le suivi des patientes présentant un diabète gestationnel, reste à connaître son rôle éventuel comme facteur prédictif des complications obstétricales et néonatales notamment de macrosomie fœtale et de dystocie des épaules. Cette question est le but de notre étude.

F. Dystocie des épaules: définition, risques, conséquences.

La dystocie des épaules est définie par un arrêt de l'accouchement spontané après la sortie de la tête fœtale du à l'absence d'engagement de l'épaule (schéma 1) nécessitant en premier recours une manœuvre obstétricale spécifique, la manœuvre de Mac Roberts (schéma 2) afin de dégager l'épaule antérieure.

La dystocie des épaules résulte d'un impact de l'épaule fœtale sur la symphyse pubienne, secondaire à un échec de rotation de l'épaule antérieure sous la symphyse. L'hyper flexion des

cuisses induit une rotation postérieure de la symphyse pubienne et un aplatissement du sacrum, tandis que la pression sus-pubienne favorise l'engagement de l'épaule antérieure.

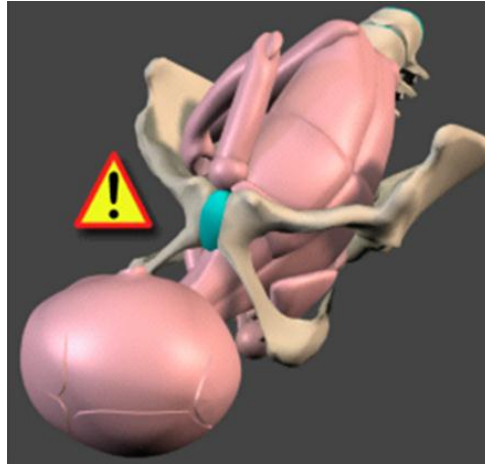


Schéma 1. Dystocie des épaules avec blocage de l'épaule antérieure par la symphyse pubienne. Risque de lésion du plexus brachial par traction inappropriée (Mécanique Obstétricale de l'Accouchement, Tome 1, Laboratoires Guigoz).

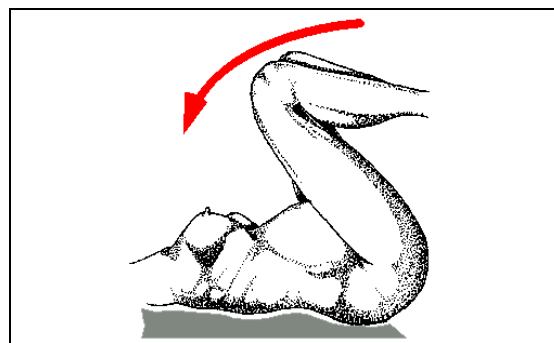


Schéma 2. Manœuvre de Mac Roberts (hyper flexion des cuisses).

La dystocie des épaules est une complication obstétricale favorisée par la macrosomie fœtale. Globalement la dystocie des épaules survient dans 0.2 à 3% des accouchements [^{22, 23}], la prévalence variant dans la littérature de 0.19% à 16% [²⁴]. En France la fréquence de la macrosomie fœtale étant de 5 à 10% des naissances, la fréquence attendue de dystocie chez

les patientes dont le nouveau-né est macrosome est de 10 à 20%, le risque de dystocie étant multiplié par 9 [24].

Les facteurs de risque de dystocie des épaules sont la macrosomie, le diabète gestationnel, le diabète maternel, l'âge maternel élevé, un antécédent de dystocie, la multiparité, l'obésité maternelle, et une seconde phase de travail prolongée [24].

La dystocie des épaules est une complication obstétricale majeure associée à un taux de mortalité infantile variant de 21 à 290 pour 1000 [25]. Plusieurs lésions néonatales sévères incluant les fractures, les lésions neurologiques et les hématomes, sont associées à la dystocie des épaules ou aux manœuvres utilisées pour réduire la dystocie.

Conséquences néonatales de la dystocie des épaules:

Anoxie périnatale grave: séquelles neurologiques, décès

Lésion du plexus brachial par élongation ou rupture des racines nerveuses:

.5^e, 6^e et 7^e racine cervicale: paralysie de Erb ou Duchenne

.1^{ère} racine thoracique: paralysie de Klumpke

Lésions médullaires

Paralysie du diaphragme

Lésions squelettiques: clavicule, humérus, rachis cervical

Les lésions du plexus brachial sont associées à la dystocie des épaules au cours de laquelle on réalise une pression sus pubienne et une traction sur la tête fœtale, pouvant occasionner plusieurs types de lésions neurologiques par traction des racines nerveuses cervicales.

La paralysie obstétricale du plexus brachial, ou paralysie d'ERB et DUCHENNE, est la plus fréquente et survient à la suite de lésions des racines nerveuses cervicales C5, C6 et C7.

La paralysie de KLUMPKE est définie par une lésion de la première racine nerveuse thoracique. Cette paralysie est de pronostic sévère avec seulement 40% de récupération à un an. Les améliorations sont rares après l'âge de un an, et la récupération après 6 mois reste partielle.

Le syndrome de HORNER se rencontre également en cas de lésion du plexus brachial concomitante avec des lésions de la chaîne cervicale sympathique.

Enfin le nerf phrénique ayant des racines nerveuses en C3, C4 et C5, une paralysie diaphragmatique occasionnelle peut survenir, aboutissant parfois à des complications à long terme telles que pneumopathies, atélectasie et reflux gastro-œsophagien.

Concernant la paralysie d'ERB et DUCHENNE une résolution spontanée en 4 à 6 semaines est observée dans le cas où le nerf n'est pas complètement sectionné. Une consultation en neurochirurgie est nécessaire en l'absence de récupération 8 à 12 semaines après le traumatisme. Les études à long terme sont rares, néanmoins une revue de 51 adolescents suivis et traités pour une lésion obstétricale du plexus brachial montre que l'ensemble des sujets ont des activités et mènent une vie sociale très similaire aux adolescents du même âge, avec toutefois des degrés variables de handicap et une sous estimation de soi [²⁶].

La **fracture** la plus fréquente en cas de dystocie est la fracture de la clavicule, survenant dans 0,2 à 0,3% des accouchements. Une fracture de l'humérus est plus rare et se rencontre dans 2 à 3 naissances pour 10 000 accouchements; une lésion du plexus brachial est alors souvent associée ainsi qu'une lésion du nerf radial à l'origine d'une séquelle motrice.

Enfin les **implications médico-légales** de la dystocie des épaules compliquée de traumatisme néonatal sont considérables et sont source de litiges, d'autant plus que les parents admettent difficilement que de telles lésions ne soient pas prévisibles et évitées.

II. PATIENTES, MATERIELS et METHODES

A. Type d'étude.

150 patientes ont été incluses dans cette étude prospective entre Mai 2006 et Mai 2008, dans le service de gynécologie obstétrique de l'hôpital Beaujon, à Clichy.

B. Caractéristiques des patientes.

Au cours de l'étude toutes les femmes enceintes ont bénéficié d'un dépistage du diabète gestationnel entre 24 et 28 semaines d'aménorrhée (SA) selon le test de l'OMS. 150 femmes suivies dans notre service et présentant un diabète gestationnel furent incluses dans l'étude et ont bénéficié d'un dosage de la fructosamine au cours de la grossesse. Les femmes ayant un diabète pré existant à la grossesse furent exclues.

C. Dépistage du diabète gestationnel et dosage de la fructosamine.

Le dépistage du diabète gestationnel était réalisé entre 24 et 28 SA par le dosage de la glycémie à jeun et deux heures après charge orale de 75g de glucose. Les seuils de glycémie normaux étaient définis selon les critères de l'OMS [²⁷]. Le diabète gestationnel était **diagnostiqué** lorsqu'**une des deux valeurs** suivantes étaient atteintes ou dépassées: 7 mmol/L (ou **1.26 g/L**) **à jeun**, et/ ou 7.8 mmol/L (ou **1.4 g/L**) **deux heures après la prise orale de glucose**.

Le dosage sérique de la fructosamine était réalisé lors de l'inclusion dans l'étude, une fois le diagnostic de diabète gestationnel établi, avant le début du traitement par régime.

D. Prise en charge du diabète gestationnel dans notre étude.

Les taux de glycémie ont été mesurés six fois par jour: avant chaque repas et 2h après la première bouchée de chaque repas. L'objectif préprandial était inférieur à 0.9g /l (5mmol) et l'objectif postprandial inférieur à 1,2g /l (6.7mmol).

Le nombre de calories recommandé était basé sur le poids corporel idéal et la prise de poids pendant la grossesse. Il était de 1800 à 2000 kcal / jour pour les femmes ayant un IMC inférieur à 25kg/m² et 1600 à 1800 kcal / jour pour les femmes ayant un IMC supérieur à 25kg/m². Le ratio global d'apport nutritionnel recommandé était de 50% de glucides complexes, 30% de matières grasses et 20 % de protéines.

Les patientes atteintes de diabète gestationnel qui ne pouvaient contrôler leur glycémie (taux de glucose plasmatique préprandial supérieur à 0.9 g/l et/ou glucose plasmatique postprandial supérieur à 1,2 g/l) après une à deux semaines de régime alimentaire ont requis l'insulinothérapie.

E. Technique d'analyses biologiques

Les niveaux de glycémie ont été déterminés avec une méthode utilisant l'hexokinase glucose 6 phosphate déshydrogénase, avec un équipement de type Architect i8000 analyzer (Abbott, Rungis, France).

Le taux de fructosamine était effectué avec une étude par coloration sur Cobas 6000 (Roche Diagnostics, Meylan, France). Avec cette technique, les taux sériques normaux de fructosamine étaient inférieurs à 280 µmol/L (intervalle de confiance à 95% : 256 - 304).

F. Analyses statistiques

Les données continues ont été décrites avec des moyennes et déviations standard (DS). Toutes les variables ont été analysées en analyse univariée. Le test t de Student a été utilisé pour comparer les variables continues, le test du Chi 2 ou le test de Fischer pour les variables nominales. Les résultats significatifs en analyse univariée ($p < 0,05$) ont fait l'objet d'une étude multivariée avec régression logistique. Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SAS/STAT (SAS Institute, Cary, NC, United States).

Pour l'analyse statistique des variables continues, le seuil de $220\mu\text{mol/L}$ a été choisi arbitrairement, en prenant en compte certaines études portant sur le dosage de la fructosamine chez les femmes enceintes, avec des taux moyens de fructosamine qui variaient de $213.9\mu\text{mol/L}$ à $221.5\mu\text{mol/L}$ [^{28, 29}]; les femmes ayant un taux de fructosamine supérieur à $220\mu\text{mol/L}$ ont été comparées à celles ayant un reliquat inférieur à $220\mu\text{mol/L}$.

III. RESULTATS

Entre mai 2006 et mai 2008, cent cinquante patientes ont été suivies et ont rempli tous les critères d'inclusions. Le **tableau I** indique les caractéristiques cliniques des patientes. Les caractéristiques du diabète gestationnel sont détaillées dans le **tableau II**. Le diabète gestationnel a été contrôlé avec régime seul dans 52.7% des cas (n=79), l'insulinothérapie a été instaurée dans 47.3% des cas à un terme moyen de 31.1 semaines d'aménorrhée (DS 4,2). Le taux moyen de fructosamine était de 210,18 μ mol/L (DS 29) et le taux moyen de l'hémoglobine glycosylée était de 5.8% (DS 0,9).

Le **tableau III** décrit les caractéristiques de l'accouchement. Les césariennes programmées représentaient 22.7% (n=34) des accouchements: 10,7% pour utérus cicatriciel (n=16), 8% pour utérus multi cicatriciel (n=12), 6% pour présentation du siège ou transverse (n=9), 4,7% pour macrosomie (n=7) et 11,3% pour bassin généralement et/ou transversalement rétréci (n=17). Ces indications de césarienne programmée étaient le plus souvent intriquées entre elles.

Le **tableau IV** décrit les caractéristiques néonatales. Le taux de macrosomie était de 11,3% (n=17), et le poids moyen du nouveau-né de 3347g (DS 494). La dystocie des épaules a été diagnostiquée dans 10 cas (6,7%). Elle était associée à un poids moyen des nouveau-nés de 3912g (DS 319) et est survenue chez cinq (3,3%) nouveau-nés macrosomes (dont le poids de naissance était supérieur au 90^e percentile). Une manœuvre de Mac Roberts était nécessaire dans 10 cas (6,7%), une extraction instrumentale (par forceps ou ventouse) en cours de césarienne dans 2 cas (1,3%) et une version interne et une extraction du siège en cours de césarienne dans 1 cas (0,6%).

Il n'y avait pas de différence significative concernant les caractéristiques cliniques des patientes selon les niveaux de fructosamine. En analyse univariée (**tableau V**) les **niveaux**

élevés de fructosamine étaient **significativement associés** à la nécessité de débiter une insulinothérapie ($p<0,02$), à l'aspect du liquide amniotique ($p<0,05$), au type de travail ($p<0,02$), à la survenue d'une dystocie des épaules ($p<0,02$) et à la nécessité d'utiliser des manœuvres obstétricales spécifiques au cours de la césarienne ou de l'accouchement par voie basse ($p<0,05$). L'analyse univariée a également indiqué que les valeurs de fructosamine supérieures à $220\mu\text{mol/L}$ étaient associées de façon significative (**tableau VI**) à l'âge maternel élevé (35,6 vs 33,5, $p<0,05$), à la mise sous insuline à un terme plus précoce (209 jours vs 225,4 jours, $p<0,05$) et à une augmentation du taux d'hémoglobine glycosylée (6,4% vs 5,4%, $p<0,01$).

L'analyse multivariée a indiqué que le niveau de fructosamine était un facteur prédictif indépendant du type de travail (odd ratio = 1.699, intervalle de confiance de 1.006 à 2.869, $p<0,05$). En effet les taux de fructosamine des femmes ayant eu une césarienne programmée se sont avérés plus élevés ($219.7\ \mu\text{mol/L}$, DS 3.7) que celles ayant eu un travail spontané ($206.9\ \mu\text{mol/L}$, DS 3.6) ou une induction de la parturition ($207.9\ \mu\text{mol/L}$, DS 3.9).

Tableau I. Caractéristiques cliniques des patientes.

	N=150
Age	34.1 (DS 5.8)
Taille (cm)	162.4 (DS 6.2)
Poids maternel à la première consultation (kg)	69,8 (DS 16)
Indice de Masse Corporelle (kg/m ²)	26.4 (DS 5.5)
Origine ethnique:	
Africains	71.3% (n=107)
Caucasiens	20.7% (n=31)
Asiatiques	6% (n=9)
Latino Américains	2% (n=3)
Gestité	3 (DS 1.8)
Parité	2.3 (DS 1.4)
Tabagique (avant la grossesse)	10.7% (n=16)
Nombre de Paquets-année	4.5 (DS 4.9)
Alcool	0.6% (n=1)
Antécédents médicaux:	
Hypertension	4% (n=6)
Diabète Gestationnel	21.3% (n=32)
Antécédent de césarienne	21.3% (n=32)
Type de grossesse:	
Unique	98% (n=148)
Multiple	2% (n=3)
Poids maternel à l'accouchement (kg)	81.4 (DS 15.7)
Prise de poids (kg)	11.1 (DS 6.8)
Hypertension artérielle	2.7% (n=4)
Pré-éclampsie	1.3% (n=2)
Mort fœtale	0.6% (n=1)
Rupture spontanée prématurée des membranes	4.7% (n=7)
Terme de la rupture spontanée prématurée des membranes (SA*)	37.2 (DS 2.8)

Valeurs exprimées en moyennes +/- déviations standards

* semaines d'aménorrhée

Tableau II. Caractéristiques du diabète gestationnel.

HGPO* (75g de glucose oral):	100% (n=150)
	5 (DS 0.8)
Glycémie plasmatique à jeun (mmol/L)	(0.9g/l)
Glycémie plasmatique 2 heures après les 75g de glucose (mmol/L)	8.9 (DS 1.7)
Date de pratique du test HGPO (SA**)	28.9 (DS 4.6)
Taux de Fructosamine (µmol/L)	210.18(DS 29)
Taux de Fructosamine ≥ 220 µmol/L	30.7% (n=46)
Taux de Fructosamine < 220 µmol/L	69.3% (n=104)
Terme de mesure de la fructosamine sérique (SA**)	29.8 (DS 5)
Hémoglobine glycosylée (%)	5.8 (DS 0.9)
Date de mesure de l'hémoglobine glycosylée (SA**)	31.8 (DS 4)
Régime	100% (n=150)
Date du début du régime (SA**)	30.7 (DS 5.3)
Succès du contrôle glycémique avec le régime (%)	52.7% (n=79)
Insulinothérapie	47.3% (n=71)
Date du début de l'insulinothérapie (SA**)	31.1 (DS 4.2)
Diabète Gestationnel contrôlé par régime ou insuline	75.7% (n=109)

Valeurs exprimées en moyennes +/- déviations standards

*HGPO= test d'hyperglycémie provoqué par voie orale

** semaines d'aménorrhée

Tableau III. Caractéristiques de l'accouchement.

Terme de l'accouchement (SA*)	38.8 (DS 1.4)
Type de travail:	
Maturation ou déclenchement	47.3% (n=71)
Travail spontané	30% (n=45)
Césarienne programmée	22.7% (n=34)
Aspect du liquide amniotique	
Liquide amniotique clair	83.3% (n=125)
Liquide amniotique teinté	14.7% (n=22)
Liquide amniotique méconial	2% (n=3)
Anomalie du rythme cardiaque fœtal	22.7% (n=34)
Durée du travail (h)	5.3 (DS 3.6)
Durée de la rupture des membranes (h)	6.7 (DS 8.9)
Insulinothérapie au cours du travail	16% (n=24)
Type d'accouchement:	
Normal par voie basse	56% (n=84)
Accouchement instrumental:	11.3% (n=17)
Forceps	9.3% (n=14)
Ventouse	2% (n=3)
Césarienne programmée	22,7% (n=34)
Césarienne en urgence	10% (n=15)
Type d'anesthésie:	
Rachianesthésie	23.3% (n=35)
Péridurale	58.7% (n=88)
Pas d'anesthésie	15.3% (n=23)
Anesthésie générale	2.7% (n=4)
Hémorragie du post partum	6.7% (n=10)
Déchirure vaginale ou périnéale:	
Aucune	53.4% (n=80)
Premier degré de déchirure	46% (n=69)
Deuxième degré de déchirure	0% (n=0)
Troisième degrés de déchirure	0.6% (n=1)
Dystocie des épaules	6.7% (n=10)
Manœuvre obstétricale spécifique au cours de la césarienne ou de l'accouchement par voie basse	8.6% (n=13)
Type de manœuvre obstétricale spécifique:	
Manœuvre de McRoberts	6.7% (n=10)
Extraction instrumentale durant la césarienne	1.3% (n=2)
Version interne et grande extraction du siège en cours de césarienne	0.6% (n=1)

Valeurs exprimées en moyennes +/- déviations standards

* semaines d'aménorrhée

Tableau IV. Caractéristiques néonatales.

Poids fœtal (g)	3347 (DS 494)
Poids fœtal >90^e percentile:	11.3% (n=17)
Accouchement normal par voie basse	6.7% (n=10)
Accouchement instrumental	0,6% (n=1)
Césarienne en urgence	4% (n=6)
Dystocie des épaules	3.3% (n=5)
Score Apgar normal	84.7% (n=127)
PH artériel ombilical	7.25 (DS 0.08)
Taux de lactates veineux dans le cordon ombilical (mmol/L)	4.2 (DS 2.7)
Hypoglycémie néonatale	10.7% (n=16)
Problèmes respiratoires	2.7% (n=4)

Valeurs exprimées en moyennes +/- déviations standards

Tableau V. Analyses statistiques (variables nominales).

	Fructosamine ($\mu\text{mol/L}$)	Analyse univariée*	Analyse multivariée†
Mise sous insuline:			
Oui (n=71, 47.3%)	216.2 (DS 3.6)	p<0.02	NS
Non (n=69, 52.7%)	204.6 (DS 2.8)		
Type de travail:			
Césarienne programmée (n=34, 22.7%)	219.7 (DS 3.7)	p=0.02	p<0.05
Maturation ou déclenchement du travail (n=71, 47.3%)	207.2 (DS 3.9)		
Travail spontané (n=45, 30%)	206.9 (DS 3.6)		
Aspect du liquide amniotique:			
Liquide amniotique clair (n=125, 83.3%)	211.4 (DS 2.5)		
Liquide amniotique méconial (n=3, 2%)	234 (DS 37)	p<0.05	NS
Liquide amniotique teinté (n=22, 14.7%)	199.5 (DS 3.8)		
Dystocie des épaules:			
Oui (n=10, 6.7%)	231.8 (DS 19.4)	p<0.02	NS
Non (n=140, 93.3%)	208.4 (DS 2.1)		
Manœuvres obstétricales spécifiques au cours de la césarienne ou de l'accouchement par voie basse:			
Oui (n=13, 8.6%)	228.1 (DS 16.3)	p<0.05	NS
Non (n=137, 91.4%)	208.5 (DS 2.1)		

*Le test du Chi 2 ou le test de Fischer

† Analyse avec régression logistique

Tableau VI. Analyses statistiques (variables continues).

	Fructosamine < 220µmol/L	Fructosamine ≥ 220µmol/L	Analyse Univariée*	Analyse multivariée†
Age maternel (années)	33.5 (DS 5.7)	35.6 (DS 5.6)	p<0.05	NS
Hémoglobine glycosylée (%)	5.4 (DS 0.1)	6.4 (DS 0.3)	p<0.01	NS
Date du début de l'insulinothérapie (jours)	225 (DS 35)	209 (DS 28)	p<0.05	NS

* Test t de Student

† Analyse avec régression logistique

Au total, sur le plan épidémiologique, des taux élevés de fructosamine étaient associés significativement (en analyse univariée):

- à l'âge maternel élevé

Sur le plan obstétrical, des taux élevés de fructosamine étaient associés significativement (en analyse univariée):

- à la mise sous insuline
- à une insulinothérapie débutée à un terme plus précoce
- à des taux élevés d'hémoglobine glyquée
- à une césarienne réalisée avant l'entrée en travail
- à la dystocie des épaules
- à l'utilisation de manœuvres obstétricales pour réduire la dystocie des épaules.

Sur le plan néonatal, aucune association significative n'a été observée.

IV. DISCUSSION

Dans cette étude prospective de 150 femmes enceintes ayant un diabète gestationnel, huit facteurs étaient associés de manière significative à des taux élevés de fructosamine: l'âge maternel, la nécessité de mise sous insuline, la date de début du traitement par insuline, le taux d'hémoglobine glycosylée, le type d'entrée en travail, l'aspect du liquide amniotique, la survenue de dystocie des épaules et la nécessité de manœuvres obstétricales spécifiques au cours de la césarienne ou de l'accouchement par voie basse pour réduire la dystocie des épaules.

A. Age maternel

Des taux élevés de fructosamine étaient associés de manière significative avec un âge maternel élevé ($p < 0,05$). Bien que les informations concernant cette association soient très faibles, notre travail confirme les conclusions d'autres études démontrant que les taux de fructosamine dans le diabète gestationnel varient avec l'âge maternel [30, 31], et la concentration en fructosamine a tendance à augmenter avec l'âge maternel [30].

B. Insulinothérapie et taux d'hémoglobine glycosylée (HbA1c)

Les taux élevés de fructosamine étaient associés à un échec du contrôle glycémique par régime seul ($p < 0,01$), ce qui nécessitait la mise sous insuline. En outre, l'insulinothérapie était débutée plus précocement pendant la grossesse en cas de taux élevés de fructosamine (209 vs 225,4 jours, $p < 0,05$). Ce résultat semble logique, puisque le taux de fructosamine sérique est corrélé à la glycémie moyenne au cours des 1 à 3 dernières semaines, et peut donc

refléter un contrôle glycémique insuffisant. D'ailleurs nous avons noté une corrélation significative dans notre étude entre un taux élevé de fructosamine et le taux d'HbA1c. Notre résultat est en concordance avec celui de plusieurs études montrant des taux de fructosamine généralement en corrélation avec l'HbA1c. Bien que Staley [32] et Li [33] aient noté que la fructosamine plasmatique n'était pas en corrélation avec l'hémoglobine glycosylée ou l'albumine plasmatique, la plupart des études antérieures [34-37] ont démontré que les mesures de fructosamine et d'HbA1c étaient corrélées. La puissance de cette corrélation est très vague, le coefficient de corrélation variant de 0,44 [1] à 0,91 [7]. Braatvedt [34] a montré que pour chaque augmentation du taux d'HbA1c de 1%, le taux de fructosamine augmentait en moyenne de 56 μ mol/L.

L'HbA1c reste un marqueur plus fiable du contrôle glycémique à court terme que la fructosamine pour plusieurs raisons. Tout d'abord l'HbA1c a une meilleure corrélation avec les changements glycémiques que le taux de fructosamine ou que l'index fructosamine/albumine [18]. Deuxièmement l'HbA1c est plus étroitement liée à la glycémie moyenne que la fructosamine [1], et les changements dans l'équilibre glycémique engendrent une variation de l'HbA1c de 1% alors que la fructosamine varie considérablement de 29 à 63 μ mol/L [5]. Enfin l'HbA1c reflète l'équilibre glycémique des 3 à 6 dernières semaines [7]. Ainsi, le rôle joué par la fructosamine comme indice de contrôle glycémique dans le diabète gestationnel est limité, et les variations des taux de fructosamine isolées ne fournissent pas une base pour un changement de thérapie.

C. Type d'entrée en travail

Dans notre étude, l'analyse multivariée a révélé que les taux de fructosamine des femmes ayant eu une césarienne programmée (219,7 μ mol/L, DS 3,7) se sont avérés significativement plus élevés ($p < 0,05$) que les patientes avec un travail spontané (206,9 μ mol / L, DS 3,9) ou

une induction de la parturition (207,2 μ mol / L, DS 3,6). Ces résultats pourraient s'expliquer par le fait que la plupart des cas de césariennes programmées ont été indiqués pour suspicion de macrosomie chez des patientes ayant déjà accouché par césarienne. En effet nous avons considéré qu'il y avait une indication pour l'induction de la parturition ou pour un accouchement par césarienne programmée en cas de diabète gestationnel compliqué de macrosomie foetale. La suspicion de macrosomie (clinique et échographique) était plus fréquente dans le groupe «césarienne programmée» que dans le groupe «travail spontané» ou «induction du travail».

A noter que selon Nesbitt [³⁸], l'estimation échographique du poids fœtal avant la naissance est incertaine. Seuls 50% à 75% des poids fœtaux sont correctement estimés avec une erreur de 10% (par rapport au poids fœtal réel à la naissance) [³⁹⁻⁴¹]. Hedriana et Moore [⁴¹] ont constaté qu'une seule estimation échographique du poids foetal au troisième trimestre était aussi fiable que de multiples estimations échographiques.

Dans notre étude il y avait une tendance à l'augmentation du poids fœtal à la naissance dans le groupe "césarienne programmée" (3412g, DS 511) par rapport au reste de la population (3283g, DS 437 dans le groupe "travail spontané" et 3392g, DS 508 dans le groupe "induction du travail" respectivement), cependant cette différence n'était pas significative.

D. Aspect du liquide amniotique

Notre étude révèle qu'un liquide amniotique méconial a été observé significativement plus fréquemment en cas de concentration élevée de fructosamine (234 vs 211,4 μ mol/L). Toutefois ce résultat ne concerne que 3 patientes (2%), et n'était pas significatif en analyse multivariée après régression logistique. Il est difficile de commenter ce résultat qui n'a pas de support physiopathologique.

E. Dystocie des épaules et manœuvres obstétricales spécifiques

Nous avons noté que les taux élevés de fructosamine étaient significativement corrélés avec la survenue de dystocie des épaules ($p=0.019$). De même un taux élevé de fructosamine était associé de manière significative avec la nécessité de manœuvres obstétricales spécifiques pour l'accouchement incluant l'extraction instrumentale durant la césarienne, la version interne et grande extraction du siège en cours de césarienne et la manoeuvre de Mac Roberts lors de l'accouchement par voie basse ($p=0.033$).

Il existe des résultats contradictoires concernant l'association entre le taux de fructosamine et le poids néonatal. Li [33] a rapporté que les taux de fructosamine étaient similaires chez les mères de nouveau-nés macrosomes et non macrosomes. A l'inverse, plusieurs études ont montré une corrélation entre le taux de fructosamine et le poids du nouveau-né. Roberts [42] a démontré que les taux de fructosamine sériques chez les mères de nouveaux-nés macrosomes étaient significativement plus élevés par rapport aux mères de nouveaux-nés ayant un poids normal à la naissance, et les concentrations de fructosamine au cours du premier trimestre étaient significativement corrélées au poids fœtal à la naissance ($r = 0,68, p<0,001$). De même Salemans [43] a montré que les femmes ayant un taux de fructosamine supérieur à 2.30mmol/L donnaient naissance à des nouveau-nés avec un poids plus élevé.

Un taux élevé de fructosamine chez les sujets ayant un diabète gestationnel peut donc être considéré comme un marqueur utile du risque futur de dystocie des épaules, qui demeure le principal risque obstétrical du diabète gestationnel.

La dystocie des épaules se produit rarement, avec une incidence variant de 0,2% à 2,1% des accouchements par voie basse [22, 23] et tend à augmenter en cas de diabète gestationnel. En effet, l'incidence de la dystocie des épaules est doublée chez les nouveaux-nés de mère diabétique quel que soit leur poids de naissance; en cas de diabète le taux de dystocie atteint

12% chez les nouveau-nés pesant de 4000 à 4250g, 16% de 4250 à 4500g, 27% de 4500 à 4750g et 34% de 4750 à 5000g [38] comme l'illustre la figure 1:

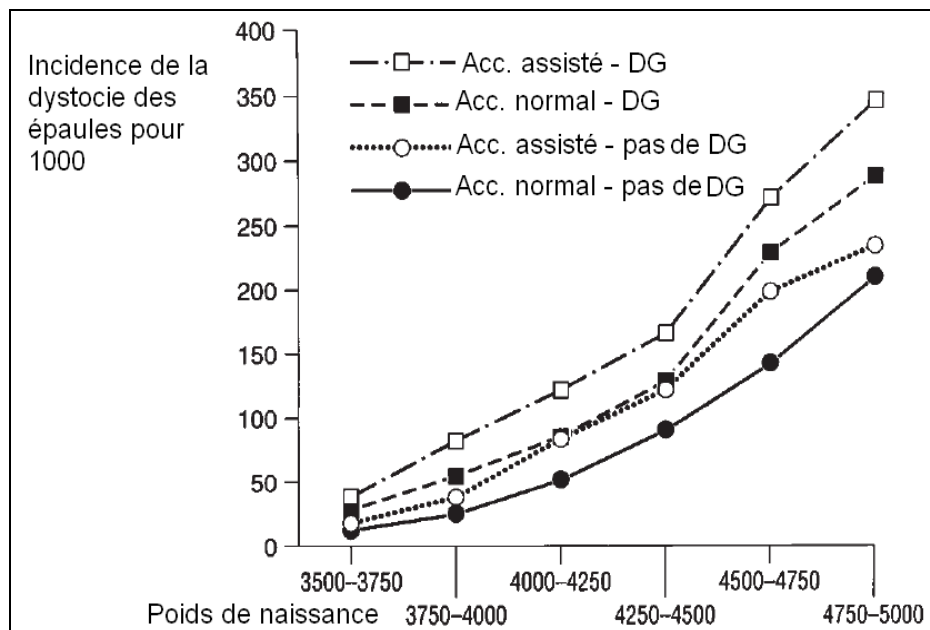


Figure 1 (d'après Nesbitt [38]). Fréquence de la dystocie des épaules en fonction du poids de naissance en cas d'accouchement par voie basse normal chez les non diabétiques (-●-), d'accouchement par voie basse normal chez les diabétiques (-■-), d'accouchement par voie basse assisté (forceps ou ventouse) chez les non diabétiques (-○-) et d'accouchement par voie basse assisté chez les diabétiques (-□-).

Des lésions fœtales touchent environ 24.9% de ces nouveaux-nés ayant subi une dystocie, impliquant des paralysies du plexus brachial, des fractures de la clavicule et de l'humérus dans respectivement 16.8, 9.5 et 4.2% des cas [44]. Il est important de noter que de nombreux cas de lésions du plexus brachial ne sont pas liés à la dystocie des épaules (44% selon Nesbitt [38]). En effet Graham, dans son étude, avait noté un taux similaire de lésions du plexus brachial que ce soit en présence ou en absence de dystocie de l'épaule, ce qui suggère que le plexus brachial peut être lésé en dehors de macrosomie fœtale ou de traumatisme obstétrical [38, 45].

Les facteurs de risque de dystocie des épaules en antepartum comprennent principalement la macrosomie fœtale et le diabète gestationnel, et à moindre mesure la multiparité, l'âge maternel supérieur à 35 ans, une grossesse prolongée de plus de 42 semaines d'aménorrhée et un antécédent de nouveau-né pesant plus de 4000g [24]. Parmi les facteurs de risque perpartum, la prolongation de la seconde phase du travail et la nécessité d'une extraction instrumentale par voie basse sont tous associés à la dystocie des épaules [25,46]. Bien que de nombreux facteurs de risque aient été identifiés [38], ces facteurs de risque évalués dans des études prospectives ont démontré une faible valeur prédictive positive pour prévoir la survenue de dystocie de l'épaule. Seuls 25% des cas de dystocie des épaules décrits par Lewis [47] ont présenté au moins un facteur de risque important, et Geary [48] a prouvé que la valeur prédictive positive des facteurs en antepartum était faible, atteignant 2% individuellement et moins de 3% lorsqu'elle était combinée.

Malgré la présence de facteurs de risque connus, la dystocie des épaules demeure difficilement prévisible, et la valeur potentielle de la fructosamine trouve donc son intérêt, comme étant un "signe d'alerte" supplémentaire pour cette situation d'urgence obstétricale.

La fructosamine peut être intéressante pour d'autres raisons. Wahid [49] a étudié la valeur potentielle de la fructosamine dans le diabète et ses conséquences, et a montré que le taux de fructosamine sérique était un marqueur de risque de survenue de diabète de type 2 durant 5 ans, avec un risque environ trois fois plus important de développer un diabète. En outre cet auteur a souligné le fait que les patients qui développaient un diabète avaient un taux de fructosamine de base plus élevé ($3,3\text{mmol/l} \pm 0,6$ vs $2,4 \pm 0,4\text{mmol/l}$, $p < 0,001$) que les patients qui n'en développaient pas. Néanmoins, ces résultats n'étaient pas limités aux femmes enceintes et concernaient les patients adultes en général.

Au point de vue néonatal, aucun rôle de la fructosamine n'a été démontré, les taux élevés de fructosamine n'étant corrélés ni à une incidence accrue d'hypoglycémie néonatale, ni à une hyperbilirubinémie, ni à un syndrome de détresse respiratoire du nouveau-né [43].

F. Rôle de la fructosamine comme test de dépistage du diabète gestationnel

Le dosage de la fructosamine offre l'avantage d'être simple et peu coûteux, et reflète rapidement les changements dans le contrôle métabolique du diabète gestationnel. La valeur de la fructosamine comme test de dépistage du diabète gestationnel a été largement étudiée, et aucune corrélation n'a été trouvée entre le taux de fructosamine sérique et les résultats du test d'hyperglycémie provoquée du début de grossesse [33]. En outre des études récentes ont ainsi démontré que le dosage de la fructosamine sérique et du ratio fructosamine/albumine ne sont pas suffisamment sensibles comme procédure de dépistage du diabète gestationnel [17, 18, 33].

G. Variations des taux de fructosamine pendant la grossesse

Les variations des taux de fructosamine pendant la grossesse sont controversées. Staley [32] a souligné le fait que le taux de fructosamine était constant au cours de la grossesse, et a noté un haut degré de variabilité inter individuelle. Inversement la plupart des études ont démontré que le niveau de fructosamine avait tendance à diminuer progressivement au cours de la grossesse [50, 51]. En effet la concentration de fructosamine dépend de la concentration d'albumine; cette dernière diminue normalement pendant la grossesse en raison de

l'hémodilution [^{50, 52}]. Ainsi, le taux de fructosamine tend à diminuer au cours du second trimestre et reste finalement bas jusqu'au terme [¹⁷].

H. Forces et faiblesses du travail

La force de notre étude est de montrer un lien significatif entre un taux élevé de fructosamine et la survenue de dystocie des épaules. En effet devant le caractère difficilement prévisible de cette situation d'urgence obstétricale, un taux élevé de fructosamine en cas de diabète gestationnel, pourrait être un signe d'alerte supplémentaire pour que les obstétriciens se préparent au mieux à sa survenue.

Notre étude présente également certaines limites. Tout d'abord, l'étude a été réalisée dans un seul centre. Deuxièmement, le nombre de cas a été limité à 150 femmes ayant un diabète gestationnel. Enfin, il n'existe pas de norme établie du taux de fructosamine pendant la grossesse et la mesure de la fructosamine n'est pas standardisée. De plus dans notre étude la limite de 220 μ mol/L utilisée pour l'étude statistique analytique des variables quantitatives a été choisie arbitrairement. D'autres auteurs ont choisi arbitrairement des taux variables de fructosamine pour réaliser leurs études statistiques analytiques, comme par exemple Salemans [⁴³] qui avait choisi 230mmol/L.

Des études ultérieures multicentriques réalisées à long terme sont nécessaires pour confirmer que le dosage de la fructosamine sérique joue un rôle dans le diabète gestationnel, en particulier pour prédire la dystocie des épaules.

V. CONCLUSION

En résumé, ces données suggèrent que le dosage de la fructosamine sérique est un paramètre obstétrical potentiellement important. Dans une population sélectionnée de patientes atteintes de diabète gestationnel, le dosage de la fructosamine pourrait permettre de détecter les patientes ayant un risque accru de dystocie des épaules. Nos résultats indiquent également que les taux de fructosamine élevés sont un marqueur de détection des patientes nécessitant une mise précoce sous insuline. Ces résultats devraient encourager d'autres études prospectives pour évaluer le rôle joué par la fructosamine dans le diabète gestationnel.

Il faut aussi garder à l'esprit que la dystocie des épaules se produit également chez les nourrissons non macrosomes. Il est donc essentiel que les obstétriciens soient préparés dans tous les cas à la survenue d'une dystocie, aient répété les manœuvres obstétricales pour la réduire et être ainsi à l'aise dans cette situation critique de stress.

VI. Références bibliographiques :

1. TOURNAIRE M FA, CATHELINEAU G, PHILIPPE HJ, GOFFINET F. Recommandations pour la pratique clinique. Diabète et grossesse: Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français (CNGOF). 1996.
2. Rapport de synthèse sur le dépistage et le diagnostic du diabète gestationnel: Haute autorité de Santé, Service des recommandations professionnelles, Juillet 2005.
3. CNGOF. Recommandations pour la pratique clinique. Le diabète gestationnel. 2010.
4. METZGER BE, LOWE LP, DYER AR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008;358:1991-2002.
5. GILMARTIN AB, URAL SH, REPKE JT. Gestational diabetes mellitus. *Rev Obstet Gynecol* 2008;1:129-34.
6. BRYSON CL, IOANNOU GN, RULYAK SJ, CRITCHLOW C. Association between gestational diabetes and pregnancy-induced hypertension. *Am J Epidemiol* 2003;158:1148-53.
7. OSTLUND I, HAGLUND B, HANSON U. Gestational diabetes and preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;113:12-6.
8. DUKLER D, PORATH A, BASHIRI A, EREZ O, MAZOR M. Remote prognosis of primiparous women with preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;96:69-74.
9. 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;172:607-14.
10. SCHMIDT MI, DUNCAN BB, REICHEL AJ, et al. Gestational diabetes mellitus diagnosed with a 2-h 75-g oral glucose tolerance test and adverse pregnancy outcomes. *Diabetes Care* 2001;24:1151-5.
11. LEIKIN EL, JENKINS JH, POMERANTZ GA, KLEIN L. Abnormal glucose screening tests in pregnancy: a risk factor for fetal macrosomia. *Obstet Gynecol* 1987;69:570-3.
12. KJOS SL, BUCHANAN TA. Gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999;341:1749-56.
13. FEIG DS, ZINMAN B, WANG X, HUX JE. Risk of development of diabetes mellitus after diagnosis of gestational diabetes. *Cmaj* 2008;179:229-34.
14. BAKER JR, O'CONNOR JP, METCALF PA, LAWSON MR, JOHNSON RN. Clinical usefulness of estimation of serum fructosamine concentration as a screening test for diabetes mellitus. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983;287:863-7.
15. CORCOY R, CERQUEIRA MJ, PEDRENO J, et al. Serum fructosamine is not a useful screening test for gestational diabetes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991;38:217-20.
16. CEFALU WT, PRATHER KL, CHESTER DL, WHEELER CJ, BISWAS M, PERNOLL ML. Total serum glycosylated proteins in detection and monitoring of gestational diabetes. *Diabetes Care* 1990;13:872-5.
17. NASRAT HA, AJABNOOR MA, ARDAWI MS. Fructosamine as a screening-test for gestational diabetes mellitus: a reappraisal. *Int J Gynaecol Obstet* 1991;34:27-33.
18. UNCU G, OZAN H, CENGIZ C. The comparison of 50 grams glucose challenge test, HbA1c and fructosamine levels in diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1995;22:230-4.
19. 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.

20. WEERASEKERA DS, PEIRIS H. The value of serum fructosamine in comparison with oral glucose tolerance test (OGTT) as a screening test for detection of gestational diabetes mellitus. *J Obstet Gynaecol* 2000;20:136-8.
21. AGARWAL MM, HUGHES PF, PUNNOSE J, EZIMOKHAI M, THOMAS L. Gestational diabetes screening of a multiethnic, high-risk population using glycated proteins. *Diabetes Res Clin Pract* 2001;51:67-73.
22. LURIE S, LEVY R, BEN-ARIE A, HAGAY Z. Shoulder dystocia: could it be deduced from the labor partogram? *Am J Perinatol* 1995;12:61-2.
23. NOCON JJ, MCKENZIE DK, THOMAS LJ, HANSELL RS. Shoulder dystocia: an analysis of risks and obstetric maneuvers. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1732-7; discussion 1737-9.
24. GHERMAN RB, CHAUHAN S, OUZOUNIAN JG, LERNER H, GONIK B, GOODWIN TM. Shoulder dystocia: the unpreventable obstetric emergency with empiric management guidelines. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:657-72.
25. BENEDETTI TJ, GABBE SG. Shoulder dystocia. A complication of fetal macrosomia and prolonged second stage of labor with midpelvic delivery. *Obstet Gynecol* 1978;52:526-9.
26. STROMBECK C, FERNELL E. Aspects of activities and participation in daily life related to body structure and function in adolescents with obstetrical brachial plexus palsy: a descriptive follow-up study. *Acta Paediatr* 2003;92:740-6.
27. KUZUYA T, NAKAGAWA S, SATOH J, et al. Report of the Committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2002;55:65-85.
28. MANDERSON JG, PATTERSON CC, HADDEN DR, TRAUB AI, ENNIS C, MCCANCE DR. Preprandial versus postprandial blood glucose monitoring in type 1 diabetic pregnancy: a randomized controlled clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:507-12.
29. KHAN HA, SOBKI SH, ALHOMIDA AS. Fluctuations in fasting blood glucose and serum fructosamine in pregnant women monitored on successive antenatal visits. *Clin Exp Med* 2006;6:134-7.
30. FRANSEN EK, SABAGH T, BACCHUS RA. Serum fructosamine in diabetic pregnancy. *Clin Chem* 1988;34:316-9.
31. ROBERTS AB, BAKER JR. Serum fructosamine: a screening test for diabetes in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:1027-30.
32. STALEY MJ, MURRAY-ARTHUR F. Plasma fructosamine in non-diabetic pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1988;95:265-70.
33. LI K, YANG HX. Value of fructosamine measurement in pregnant women with abnormal glucose tolerance. *Chin Med J (Engl)* 2006;119:1861-5.
34. BRAATVEDT GD, DRURY PL, CUNDY T. Assessing glycaemic control in diabetes: relationships between fructosamine and HbA1C. *N Z Med J* 1997;110:459-62.
35. FISKEN RA, CHAN AW, HANLON A, MACFARLANE IA. Longitudinal changes in serum fructosamine do not parallel those in glycated haemoglobin in young adults with insulin-dependent diabetes. *Clin Chim Acta* 1990;191:79-86.
36. WINOCOUR PH, BHATNAGAR D, KALSI P, HILLIER VF, ANDERSON DC. A comparison of direct measures of glycaemia and glycated blood proteins in insulin-dependent diabetes mellitus. *Clin Biochem* 1989;22:457-61.
37. JERNTORP P, SUNDKVIST G, FEX G, JEPSSON JO. Clinical utility of serum fructosamine in diabetes mellitus compared with hemoglobin A1c. *Clin Chim Acta* 1988;175:135-42.

38. NESBITT TS, GILBERT WM, HERRCHEN B. Shoulder dystocia and associated risk factors with macrosomic infants born in California. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:476-80.
39. BENACERRAF BR, GELMAN R, FRIGOLETTO FD, JR. Sonographically estimated fetal weights: accuracy and limitation. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:1118-21.
40. FIELD NT, PIPER JM, LANGER O. The effect of maternal obesity on the accuracy of fetal weight estimation. *Obstet Gynecol* 1995;86:102-7.
41. HEDRIANA HL, MOORE TR. A comparison of single versus multiple growth ultrasonographic examinations in predicting birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1600-4; discussion 1604-6.
42. ROBERTS AB, BAKER JR. Relationship between fetal growth and maternal fructosamine in diabetic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1987;70:242-6.
43. 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.
44. GHERMAN RB, OUZOUNIAN JG, GOODWIN TM. Obstetric maneuvers for shoulder dystocia and associated fetal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:1126-30.
45. GRAHAM EM, FOROUZAN I, MORGAN MA. A retrospective analysis of Erb's palsy cases and their relation to birth weight and trauma at delivery. *J Matern Fetal Med* 1997;6:1-5.
46. ACKER DB, SACHS BP, FRIEDMAN EA. Risk factors for shoulder dystocia. *Obstet Gynecol* 1985;66:762-8.
47. LEWIS DF, EDWARDS MS, ASRAT T, ADAIR CD, BROOKS G, LONDON S. Can shoulder dystocia be predicted? Preconceptive and prenatal factors. *J Reprod Med* 1998;43:654-8.
48. GEARY M, MCPARLAND P, JOHNSON H, STRONGE J. Shoulder dystocia--is it predictable? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995;62:15-8.
49. WAHID ST, SULTAN J, HANDLEY G, SAEED BO, WEAVER JU, ROBINSON AC. Serum fructosamine as a marker of 5-year risk of developing diabetes mellitus in patients exhibiting stress hyperglycaemia. *Diabet Med* 2002;19:543-8.
50. YOGEV Y, CHEN R, BEN-HAROUSH A, PHILLIP M, JOVANOVIC L, HOD M. Continuous glucose monitoring for the evaluation of gravid women with type 1 diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2003;101:633-8.
51. KENNEDY DM, JOHNSON AB, HILL PG. A comparison of automated fructosamine and HbA1c methods for monitoring diabetes in pregnancy. *Ann Clin Biochem* 1998;35 (Pt 2):283-9.
52. VAN DIEIJEN-VISSER MP, SALEMANS T, VAN WERSCH JW, SCHELLEKENS LA, BROMBACHER PJ. Glycosylated serum proteins and glycosylated haemoglobin in normal pregnancy. *Ann Clin Biochem* 1986;23 (Pt 6):661-6.

RESUME

Objectif. Le but de cette étude était d'évaluer le rôle joué par la fructosamine comme facteur prédictif de complications obstétricales et néonatales chez les femmes enceintes atteintes de diabète gestationnel.

Méthodes. Cette étude prospective (service de Gynécologie Obstétrique de l'hôpital Beaujon, Clichy) a inclus cent cinquante femmes atteintes de diabète gestationnel diagnostiqué après un test de charge de 75g de glucose oral (test OMS) effectué entre 24 et 28 semaines d'aménorrhée. Les taux de fructosamine sériques ont été mesurés lors de l'inclusion, une fois le diagnostic de diabète gestationnel établi.

Les caractéristiques cliniques, diabétologiques, obstétricales et néonatales ont été comparées en fonction du taux de fructosamine. Des analyses univariées et multivariées ont été effectuées.

Résultats. L'analyse univariée a révélé une association significative entre des taux élevés de fructosamine et l'âge maternel, l'indication d'insulinothérapie, la date de début de l'insulinothérapie, le taux d'hémoglobine glycosylée, le type d'entrée en travail, l'aspect du liquide amniotique, la survenue de dystocie des épaules et la nécessité de manœuvres obstétricales spécifiques pour réduire la dystocie des épaules ($P < 0,05$). L'analyse multivariée a montré que des taux élevés de fructosamine étaient significativement associés au type d'entrée en travail (césarienne programmée, $P < 0,05$).

Conclusion. Malgré l'utilisation systématique de facteurs de risque bien connus, la dystocie des épaules demeure difficilement prévisible. Cette étude souligne la valeur potentielle du taux élevé de fructosamine comme étant un "signe d'alerte" supplémentaire pour anticiper cette situation d'urgence obstétricale en cas de diabète gestationnel.

Mots clés: fructosamine; diabète gestationnel; complications néonatales et obstétricales; dystocie des épaules.