

LE DIABÈTE GESTATIONNEL

A. PINTIAUX (1), J-M. FOIDART (2)

RÉSUMÉ : Le diabète gestationnel constitue une des complications principales de la grossesse. Cet article de revue envisage les répercussions à court terme et à long terme de cette affection ainsi que les méthodes de dépistage et de diagnostic. La prise en charge obstétricale et la stratégie médicale visant l'euglycémie afin de neutraliser les complications sont également abordées. La thérapeutique à visée diabétologique recourt essentiellement à la diététique, limitant les hydrates de carbones en choisissant les aliments et les combinaisons alimentaires à index glycémique faible. Nous considérerons brièvement les indications de l'insulinothérapie, le choix du type d'insuline, la place des analogues de l'insuline et celle des antidiabétiques oraux.

MOTS CLÉS : *Diabète gestationnel – Hyperinsulinisme – Intolérance glucidique – Insuline – Hypoglycémiant oraux*

Le diabète gestationnel (DG) est défini comme un trouble de la tolérance glucidique, de sévérité variable, débutant ou diagnostiqué pour la première fois au cours de la grossesse, quels que soient le terme, le traitement nécessaire et l'évolution après l'accouchement. Le DG représente une entité hétérogène, car il inclut des diabètes de type 2 préexistants et des diabètes de type 1, dits de type lent (1).

L'intérêt du dépistage du DG ainsi que ses modalités sont encore fort débattus. Cet article de revue envisage les complications à court terme et à long terme du DG, les modalités de dépistage et de diagnostic de cette affection, ainsi que les grands principes de prise en charge. Il constitue un résumé et une actualisation de trois articles parus dans la revue sur ce sujet en 1999 (2-4).

CONSÉQUENCES DU DIABÈTE GESTATIONNEL

Il existe un continuum entre les anomalies du métabolisme glucidique et les complications, tant maternelles que fœtales. Ces complications à court terme sont dominées par la macrosomie. Cette dernière se définit par un poids de naissance supérieur au 90^{ème} percentile pour l'âge gestationnel. Le taux de macrosomie peut atteindre 30% en cas de DG non traité. Il a été montré que la prise en charge intensive du DG permettait de ramener l'incidence de macrosomie

GESTATIONAL DIABETES : AN UPDATE

SUMMARY : Gestational diabetes mellitus is one of the major medical complications of pregnancy. This review describes the short and long term consequences of this affection, the screening strategy and the diagnosis approach. The obstetrical management and the diabetes treatment with dietary strategies reducing carbohydrate intake and minimising the postprandial glucose levels are explained. Insulin treatment indication, place of insulin analogues, and use of oral antihyperglycaemic agents are also discussed.

KEYWORDS : *Gestational diabetes mellitus – Insulin resistance – Impaired glucose tolerance – Oral antihyperglycaemic agents*

à un taux proche de celui de la population générale. Ces observations ont permis également de définir les objectifs glycémiques, permettant d'éviter les complications immédiates du DG sur le nouveau-né.

Les malformations congénitales sont rares en cas de DG, excepté dans les situations où le diabète préexistait à la grossesse et était méconnu. La mortalité périnatale rejoint le taux de la population générale depuis la généralisation du dépistage ainsi que la meilleure prise en charge de cette affection. Les hypoglycémies, les hypocalcémies, les hyperbilirubinémies, la polyglobulie doivent être recherchées chez tout nouveau-né de mère présentant un DG. Ces complications sont aussi évitées en cas de prise en charge adéquate, avec obtention des objectifs glycémiques. La détresse respiratoire néonatale est également caractéristique des enfants issus de grossesses diabétiques. Un retard de maturation pulmonaire est, en effet, observé en cas d'hyperinsulinisme fœtal. A nouveau, la prise en charge adéquate réduit ce risque à celui de la population générale. Il existe, enfin, des risques de prématurité, mais qui restent néanmoins beaucoup moins importants qu'en cas de diabète pré-gravidique. C'est aussi le cas de la cardiomyopathie hypertrophique, qui est plutôt le fait du diabète préexistant à la grossesse.

L'impact d'une prise en charge correcte du DG a été moins bien étudié quant au devenir à long terme des enfants (4). Les études animales ainsi que les observations effectuées chez les Indiens Pima révèlent l'importance du rôle de l'environnement intra-utérin et l'augmentation du taux de survenue d'obésité ou de diabète chez les enfants issus d'une grossesse affectée par le DG. A l'âge de 7 ans, 42% des enfants de poids de naissance > 4 kg sont obèses contre seulement 7% des enfants qui présentaient un poids de naissance normal. Il existe une corrélation

(1) Chef de Clinique adjoint, (2) Professeur ordinaire, Université de Liège, Centre Hospitalier Universitaire, Département de Gynécologie-Obstétrique, CHR - Citadelle, Liège.

entre la glycémie à deux heures lors de l'HGPO (hyperglycémie provoquée par voie orale) réalisé pendant la grossesse et la survenue d'une obésité ultérieure chez l'enfant (5). Pettitt et al. ont montré, chez les Indiens Pima, la présence d'un diabète à l'âge de 20 ans chez 45 % des enfants de mères diabétiques pendant la grossesse, chez 8,6 % si la mère présentait une intolérance au glucose et chez 1,5 % si la mère avait une tolérance normale au glucose pendant la grossesse (6,7).

Enfin, en ce qui concerne les conséquences à long terme chez la mère (3), on observe dans les 15 ans suivant la grossesse affectée par le DG, l'évolution vers un diabète de type 2 chez 26% des femmes minces et chez 47% des femmes obèses (8). Le risque ultérieur de diabète de type 2 est multiplié par trois par la survenue d'une nouvelle grossesse (9).

STRATÉGIES DU DÉPISTAGE

Pour qu'un dépistage soit efficace, il doit être simple, peu coûteux, et présenter une importante sensibilité (1). Le dépistage du DG en fonction des facteurs de risque est, en fait, une méthode peu coûteuse, mais de sensibilité médiocre. En effet, 50% seulement des patientes atteintes d'un DG présentent des antécédents ou des facteurs de risque. Les facteurs de risque en dehors de la grossesse en cours et au cours de celle-ci sont présentés dans le tableau I (10).

La méthode de dépistage actuellement la plus répandue est basée sur les travaux d'O'Sullivan et de Mahan (11). La réalisation du dépistage est préconisée entre 24 et 28 semaines d'âge gestationnel par le test d'O'Sullivan : dosage de la gly-

TABLEAU I : FACTEURS DE RISQUE DE DIABÈTE GESTATIONNEL

1) Facteurs en dehors de la grossesse en cours

- Antécédent familial de diabète
- Grossesse antérieure compliquée de diabète
- Antécédent de prééclampsie
- Antécédent de mort in utero
- Antécédent de macrosomie
- Antécédent de malformation
- Antécédent de prématurité inexplicite
- Antécédent d'avortement à répétition

2) Facteurs lors de la grossesse en cours

- Age supérieur à 25 ans
- Obésité
- Glycosurie
- Hydramnios
- Biométries échographiques supérieures au percentile 90

cémie veineuse (actuellement sur le plasma par la méthode de la glucose oxydase) 1 heure après l'ingestion de 50 gr de glucose. La mesure de la glycémie à jeun n'est pas nécessaire et la patiente peut être à jeun ou non. Ce test est actuellement considéré comme positif si la glycémie est \geq à 1,30 g/L (7,2 mmol/L). Certaines équipes considèrent un seuil de 1,40 g/L, mais elles ne tiennent pas compte des adaptations qui ont été nécessaires avec le temps, en fonction des changements de technique de mesure de la glycémie, et de l'accroissement de 14 % des valeurs obtenues sur plasma plutôt que sur sang complet.

Le test d'O'Sullivan peut être effectué plus tôt dans la grossesse s'il existe un risque important de diabète prégestationnel méconnu ou de DG. Si ce test, au premier trimestre ou au début du second trimestre, est négatif, celui-ci devra être répété conventionnellement entre la 24 et la 28ème semaines.

MODALITÉS DU DIAGNOSTIC

Si le dépistage s'avère positif, le test diagnostique doit être réalisé. Il s'agit d'une HGPO à 100 gr de glucose. Si la glycémie au cours du test d'O'Sullivan est \geq à 2 g/L (11,1 mmol), le diagnostic de DG ne nécessite pas la réalisation d'une HGPO.

L'HGPO est réalisée à jeun, au repos, et sans fumer, la patiente ne doit pas avoir modifié son alimentation les 3 jours précédant le test. La glycémie sur plasma veineux est mesurée au temps 0, 60, 120 et 180 minutes.

Le diagnostic de DG est posé en présence de deux valeurs \geq à 0,95 g/L à jeun, 1,80 g/L à la première heure, 1,55 g/L à la deuxième heure et 1,40 g/L à la troisième heure, soit 5,3 – 10,1 – 8,7 et 7,8 mmol, respectivement. Ces dernières valeurs ont été adaptées en fonction du changement de technique du dosage de la glycémie par rapport à l'époque d'O'Sullivan et en fonction du dosage sur le plasma (12-14).

La critique que l'on peut apporter à ces critères est qu'ils ont été validés sur leurs valeurs prédictives d'un diabète ultérieur plutôt que sur les complications engendrées lors de la grossesse actuelle.

Si une seule valeur est anormale au cours de l'HGPO, une surveillance accrue est néanmoins indispensable. Ce test sélectionne, en effet, une population à très haut risque de développer ultérieurement un DG. La répétition de l'HGPO un mois plus tard est positive dans 34% des cas (avec, cette fois, 2 valeurs anormales) (15).

Au cours de l'HGPO, le profil de sécrétion insulinique, ainsi que les taux d'insulinémie apportent des éléments sur les mécanismes physiopathologiques en cause et peuvent orienter la prise en charge médicale. De plus, en l'absence de diabète franc, mais en présence d'un hyperinsulinisme, la prise en charge diététique visant à choisir les aliments de faible index glycémique est indispensable. Il est à remarquer qu'il existe un lien entre résistance à l'insuline et risque de pré-éclampsie, l'hyperinsulinisme précédant l'apparition de la pré-éclampsie.

L'HGPO à 75 gr de glucose, test validé chez l'individu non gravide, est utilisé par certaines équipes. Cette méthode permettrait le dépistage et le diagnostic du DG en une seule étape. Les critères de positivité du test correspondent aux valeurs de l'intolérance glucidique du patient non gravide. Ce test comprend 2 mesures de glycémie : à jeun et 2 heures après la charge en glucose. Il est pathologique à partir d'une glycémie de 1,40 g/L à 2 heures. Cette stratégie est moins validée que celle décrite en premier. Les résultats de l'étude HAPO («Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome») devraient nous aider dans le choix du protocole d'identification des patientes atteintes d'un DG (16-18).

Afin de limiter le coût de dépistage du DG, l'Association Américaine du Diabète recommande de ne pas tester les patientes à faible risque de DG, à savoir les patientes < 25 ans, de poids normal, sans histoire personnelle ou familiale de diabète, sans prise de poids anormale au cours de la grossesse, sans antécédent de pathologie gravidique et d'origine ethnique non spécifiquement à risque de diabète (18).

MODALITÉS DE PRISE EN CHARGE

Le diagnostic de DG posé, la prise en charge doit être rapide. L'éducation à l'auto-surveillance glycémique est réalisée dès la confirmation du DG et même, éventuellement, en cas de simple hyperglycémie modérée (une seule valeur anormale à l'HGPO). Les objectifs glycémiques enseignés à la patiente sont : une glycémie à jeun inférieure à 0,95 g/L (5,3 mmol/L) et une glycémie post-prandiale (mesurée 2 heures après chaque repas) inférieure à 1,2 g/L (6,7 mmol/L). Une surveillance de la cétonurie est également indiquée afin de dépister la cétose néfaste pour le fœtus.

Un régime adapté est recommandé à la patiente en fonction de l'enquête alimentaire, du poids pré-gestationnel et de la prise de poids au cours de la grossesse. Les recommandations diététiques visent un minimum de 1600 Kcal

(risque de cétose sous ce seuil). Le régime comprend 40 % de glucides à faible index glycémique et contenant des fibres. L'alimentation est généralement répartie en trois repas et trois collations. On envisage une réduction calorique s'il existe une obésité pré-gestationnelle ou une prise de poids mensuelle supérieure à 1,8 kg chez la femme de poids normal ou supérieure à 0,9 kg chez la femme obèse. Néanmoins l'observation du devenir des grossesses chez les patientes obèses révèle l'obtention d'un poids de naissance optimal si la prise de poids maternelle est inférieure à 3 kg (18).

INSULINOTHÉRAPIE

L'instauration de l'insulinothérapie est réalisée d'emblée si la glycémie à jeun est supérieure à 1,30 g/L (7,2 mmol/L) lors du test diagnostique. Elle sera instaurée après mise en place d'un régime parfaitement adapté si les autres objectifs précités ne sont pas atteints. Une activité physique compatible avec la grossesse est à encourager (marche et gymnastique de la partie supérieure de corps) (19).

Au total, moins de 20% des DG relèvent d'une insulinothérapie. Le choix se porte sur l'insuline humaine. Généralement, de petites doses d'insuline rapide avant chaque repas suffisent. Néanmoins, si la glycémie à jeun reste élevée, une insuline à action intermédiaire sera également utilisée pour couvrir la période nocturne. L'adaptation des doses est rapide, de 2 en 2 unités, voire de 4 en 4 unités chez la patiente obèse. Une insuline retard le soir peut s'avérer nécessaire pour contrôler la glycémie à jeun.

L'analogue ultrarapide de l'insuline (insuline lispro ou Humalog®) est une alternative à l'insuline rapide. La résorption particulièrement rapide mime le pic insulinique physiologique, évitant les hyperglycémies postprandiales sans augmenter les événements hypoglycémiques plus tardifs. Non immunogène, l'insuline lispro n'entraîne pas la formation de complexe immuns, ce qui ne permet pas son propre passage transplacentaire (18).

L'insulinothérapie peut devoir être instaurée momentanément lors du déséquilibre glycémique induit par certaines thérapeutiques : glucocorticoïdes, agonistes β -adrénergiques, antihistaminiques, diurétiques (18).

SURVEILLANCE OBSTÉTRICALE

La surveillance obstétricale n'est pas renforcée en cas de parfait contrôle de la glycémie sous régime. Par contre, en cas de mauvais

contrôle de la glycémie, de suspicion de macrosomie, une échographie mensuelle est recommandée, avec mesure du périmètre abdominal, estimation de la quantité de liquide amniotique, mesure de l'épaisseur du placenta ainsi que la surveillance habituelle de la croissance. L'étude du septum ventriculaire présente un intérêt, principalement en cas de diabète prégestationnel, afin de diagnostiquer une cardiomyopathie hypertrophique, cause de souffrance fœtale et de mort *in utero*. La réalisation d'un doppler utérin chez la femme diabétique ne présente un intérêt que dans les grossesses compliquées de pré-éclampsie (20).

Le monitoring fœtal ou «Non Stress Test» n'est pas nécessaire avant 40 semaines si le diabète gestationnel est parfaitement équilibré par régime seul (21). S'il existe une hypertension artérielle, des antécédents d'accidents obstétricaux ou en cas de diabète nécessitant une insulinothérapie, le «Non Stress Test» est effectué dès la 32^{ème} semaine. Deux enregistrements hebdomadaires, dans ces conditions, sont recommandés à partir de la 35^{ème} semaine (22). L'hospitalisation n'est nécessaire qu'en cas de complication de la grossesse ou en cas de complication du diabète.

CONDUITE DE L'ACCOUCHEMENT

Le diabète associé à la grossesse médicalise celle-ci, crée une anxiété chez la mère et l'équipe soignante, ce qui peut augmenter les interventions médicales. La conduite de l'accouchement dépendra des complications surajoutées (pré-éclampsie, retard de croissance intra-utérin, souffrance fœtale), du degré d'urgence, des antécédents (cicatrice utérine), des conditions locales, de la présentation et du degré de macrosomie. Si la grossesse est normale chez la patiente diabétique, il n'y a pas de nécessité d'induire l'accouchement avant 38 semaines. A partir de 38 semaines, l'obstétricien peut envisager l'induction si la maturité cervicale est favorable.

Il n'existe pas de consensus quant à l'attitude obstétricale face au diabète et à la grossesse. Néanmoins, les équipes américaines recommandent la césarienne si le poids fœtal est estimé \geq à 4250 g (23). En cas de macrosomie, le déclenchement à partir de 38 semaines est recommandé, mais modéré en fonction du «Pelvis Score». L'expectative n'entraîne pas une diminution du taux de césarienne, mais s'accompagne d'un taux plus élevé de dystocie des épaules (24).

CONDUITE DIABÉTOLOGIQUE LORS DU TRAVAIL

En cas de DG insulinotraité, il est de règle d'arrêter l'insulinothérapie en début de travail. Un protocole précis établi par le diabétologue permet un apport de glucosé adéquat pendant le travail. Un contrôle horaire des glycémies capillaires est réalisé pendant le travail et durant les 2 heures suivant l'accouchement. Si la glycémie dépasse 1,20 g durant le travail, un apport adapté d'insuline est instauré avec réajustement horaire en fonction de la glycémie capillaire. L'objectif est d'éviter une hyperglycémie maternelle susceptible d'induire une hypoglycémie néonatale, mais aussi une hypoglycémie pouvant compliquer le bon déroulement de l'accouchement.

POST PARTUM

La patiente qui a présenté un DG est invitée à réaliser des auto-contrôles glycémiques pendant 48 heures (surveillance des glycémies capillaires à jeun et post-prandiales). La surveillance permet de diagnostiquer un éventuel diabète persistant qui, souvent, correspond à un diabète méconnu avant la grossesse. Si le diabète persiste après la grossesse, une thérapeutique adaptée en fonction de l'allaitement ou non sera instaurée. Chez les autres patientes ayant normalisé leur glycémie, une HGPO à 75 g de glucose sera réalisée entre 6 semaines et 3 mois après l'accouchement afin d'évaluer la normalisation ou non du métabolisme glucidique.

Toutes les patientes sont encouragées à poursuivre la diététique établie pendant la grossesse afin de normaliser leur poids dans le post-partum. Cet objectif est capital étant donné la forte probabilité de diabète définitif dans les 15 ans en cas de persistance d'une obésité. Les patientes sont également encouragées à maintenir une alimentation saine pour toute la famille et à transmettre à leurs enfants, dès leur plus jeune âge, des habitudes alimentaires non à risque de développer une obésité.

ANTIDIABÉTIQUES ORAUX

La prise en charge thérapeutique du DG associé à la grossesse vise à normaliser la glycémie maternelle afin d'éviter les effets néfastes de l'hyperglycémie maternelle sur le développement fœtal.

Si les objectifs glycémiques ne sont pas obtenus par la diététique seule, l'insulinothérapie est actuellement encore le «gold standard». Néanmoins, l'utilisation de l'insuline présente des inconvénients (coût, nécessité d'une éducation

du patient, douleur des injections, risque d'hypoglycémie, traitement astreignant et difficilement adaptable aux patientes de niveau éducationnel peu favorisé). Dans ce contexte, l'utilisation d'antidiabétiques oraux pourrait représenter une alternative idéale à l'insuline (25-28). Les études actuellement disponibles supportent l'utilisation du glyburide (glibenclamide) et de la metformine (biguanide) uniquement dans des situations particulières.

Le glyburide (glibenclamide, Daonil[®], Euglucon[®]), sulfonylurée de deuxième génération (se liant à un récepteur spécifique de cellules β du pancréas stimulant la libération d'insuline et jouant également un rôle insulino-sensibilisant au niveau des tissus périphériques) a montré un passage placentaire limité. Ceci contraste avec les sulfonylurées de première génération (chlorpropamide, notamment) qui, de par leur demi-vie longue, exposaient le nouveau-né aux hypoglycémies parfois plus de 7 jours après l'accouchement. Néanmoins, l'utilisation au premier trimestre de la grossesse ne peut être recommandée, les risques de tératogénéicité étant mal évalués. Langer et al. ont montré la sécurité et l'efficacité du glyburide aux deuxième et troisième trimestres de la grossesse, mais les effets à long terme sur le développement de l'enfant ne sont pas évalués (27, 28).

L'utilisation de la metformine (Glucophage[®], Metformax[®]), agent insulinosensibilisant et inhibiteur de la néoglucogénèse, n'a pas montré de risque tératogène de façon formelle lors d'analyses rétrospectives. Une étude rapporte néanmoins des défauts atrioseptaux mais ce, chez des patientes présentant une HbA_{1c} à 14%, témoin d'un déséquilibre glycémique majeur pouvant expliquer à lui seul les malformations observées. Aucune acidose lactique, aucune hypoglycémie n'ont été observées chez les nouveaux-nés soumis *in utero* à la metformine. Une étude rapporte une augmentation du risque d'éclampsie sous metformine par rapport au groupe de patientes insulino-traitées. Il faut, cependant, remarquer que le groupe sous metformine était constitué de patientes plus âgées et à indice de masse corporelle plus élevé.

Concernant les thiazolidinediones, ces molécules ne peuvent être actuellement recommandées en cas de grossesse diabétique. Ces agents insulinosensibilisants se lient aux récepteurs PPAR- γ qui inhibent l'expression et la libération de médiateurs augmentant l'insulinorésistance. La rosiglitazone (Avandia[®]) a été utilisée afin d'améliorer le taux d'ovulation de patientes présentant des ovaires micropolykystiques durant les quatre premières semaines de la grossesse.

Une seule grossesse sous rosiglitazone est rapportée actuellement dans la littérature. Cette grossesse s'est déroulée normalement et a permis la naissance d'un enfant en bonne santé.

Les inhibiteurs des α -glucosidases (acarbose, Glucobay[®]) inhibent les enzymes intestinales impliquées dans la digestion des hydrates de carbone, minimisant les hyperglycémies postprandiales. La tolérance digestive limite cependant la compliance à ces agents thérapeutiques. Peu d'expérience existe durant la grossesse. Chez 6 patientes atteintes de diabète gestationnel placées sous acarbose, aucune anomalie n'a été observée dans le déroulement de ces grossesses, ni chez les nouveaux-nés.

CONCLUSIONS

En l'absence de données sur l'impact à long terme du traitement du DG et sur les complications à long terme de l'individu soumis *in utero* au DG, certains épidémiologistes contestent l'importance du dépistage et de la prise en charge de cette affection. Néanmoins, la prévention des complications fœtales, parfois gravissimes, ramenée au taux de la population générale en cas de bon contrôle glycémique, ne peut que nous inciter en tant que cliniciens à continuer le dépistage et la prise en charge du DG.

La grossesse offre la possibilité de définir, chez les patientes atteintes de DG, une population à haut risque de développer un diabète de type 2. Ce diabète est souvent diagnostiqué tardivement, lors de la survenue de complications, et la prise en charge de la maladie représente alors un coût important pour notre société. On ne saurait donc trop insister sur le rôle crucial de la diététique et de l'activité physique pour ces patientes et leurs descendants, qui doivent être informés des risques ultérieurs. Une information prénatale de masse de la diététique adaptée à la grossesse pourrait présenter une solution de prévention du diabète gestationnel, mais cette stratégie reste à évaluer.

BIBLIOGRAPHIE

1. Metzger BE and the Organizing Committee.— Summary and recommendations of the Third International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes*, 1991, **40**, (Suppl 2): 197-201.
2. Geronoz I, Scheen AJ, Foidart JM.— Le diabète gestationnel : définition, dépistage et traitement. *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 429-433.
3. Geronoz I, Scheen AJ, Lefèbvre PJ.— Le diabète gestationnel : physiopathologie et signification pronostique pour la mère. *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 434-439.

4. Geronooz I, Scheen AJ, Senterre J. — Le diabète gestationnel : signification pronostique pour l'enfant. *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 517-521.
5. Pettitt DJ, Aleck KA, Baird R, et al.— Congenital susceptibility to NIDDM : role of intrauterine environment. *Diabetes*, 1988, **37**, 622-628.
6. Pettitt DJ, Baird MJ, Aleck KA, et al.— Excessive obesity in offspring of PIMA Indian women with diabetes during pregnancy. *N Engl J Med*, 1983, **308**, 242-245.
7. Pettitt DJ, Bennett PH, Saad MF.— Abnormal glucose tolerance during pregnancy in Pima Indian women : long-term effect of offspring. *Diabetes*, 1991, **40**, 126-130.
8. O'Sullivan JB.— Diabetes after GDM. *Diabetes*, 1991, **40** (Suppl 2), 131-135.
9. Peters RK, Kjos SL, Xiang A, et al.— Long-term diabetogenic effect of single pregnancy in women with previous gestational diabetes mellitus. *Lancet*, 1996, **347**, 227-320.
10. Lavin JP.— Screening of high risk and general populations for gestational diabetes. *Diabetes*, 1985, **34**, 24-27.
11. O'Sullivan JB, Mahan CM.— Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes*, 1964, **2**, 278-285.
12. Cartenter MW, Coustan DR.— Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*, 1982, **144**, 768-773.
13. Coustan DR.— Screening and Diagnosis of Gestational Diabetes. *Seminars in Perinatology*, 1994, **18**, 407-413.
14. Coustan DR.— Diagnosis of gestational diabetes. Are new criteria needed ? *Diabetes Reviews*, 1995, **3**, 614-620.
15. Langer O, Anyaegbunam A, Brustman L, et al.— Management of women with one abnormal oral glucose tolerance test value reduces adverse outcome in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 1989, **181**, 593-599.
16. Pettitt D.— The 75-g oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes Care*, 2001, **24**, 1129.
17. Jovanovic L, Pettitt D.— Gestational Diabetes Mellitus. *JAMA*, 2001, **286**, 2516-2518.
18. Jovanovic L.— Achieving euglycaemia in women with gestational diabetes mellitus: current options for screening, diagnosis and treatment. *Drugs*, 2004, **64**, 1401-1417.
19. Jovanovic-Peterson L, Peterson CM.— Is exercise safe or useful for gestational diabetic women ? *Diabetes*, 1991, **40** (Suppl 2), 179-181.
20. Kofinas AD, Penry M, Swain M.— Uteroplacental flow velocity waveform analysis correlates poorly with glycaemic control in diabetic pregnant women. *Am J Perinatol*, 1991, **8**, 273-277.
21. Landon MB, Steven B, Gabbe G.— Fetal surveillance in the pregnancy complicated by diabetes mellitus. *Clin Obstet Gynecol*, 1991, **34**, 535-554.
22. Nord E, Hansson U, Persson B.— A simplified model for management of women with gestational diabetes at the primary care level. *Diabetes Res*, 1991, **17**, 175-179.
23. Langer O, Berkus MD, Huff RW, et al.— Shoulder dystocia : Should the fetus weighing > 4000 grams be delivered by cesarean section ? *Am J Obstet Gynecol*, 1991, **165**, 831-837.
24. Kjos SL, Henry OA, Montoro M, et al.— Insulin-requiring diabetes in pregnancy : a randomized trial of active induction of labor and expectant management. *Am J Obstet Gynecol*, 1993, **169**, 611-615.
25. Merlob P, Levitt O, Stahl B.— Oral antihyperglycemic agents during pregnancy and lactation : a review. *Paediatr Drugs*, 2002, **4**, 755-760.
26. Jovanovic L.— Achieving euglycaemia in women with gestational diabetes mellitus: current options for screening, diagnosis and treatment. *Drugs*, 2004, **64**, 1401-1417.
27. Langer O, Conway D, Berkus M, et al.— A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 2000, **343**, 1134-1138.
28. Langer O.— When diet fails : insulin and oral hypoglycemic agents as alternatives for the management of gestational diabetes mellitus. *J Maternal-Foetal Neonat Med*, 2002, **11**, 218-225.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr. A. Pintiaux, Département de Gynécologie-Obstétrique, CHR – Citadelle, Boulevard du 12ème de ligne, 1, B-4000 Liège