



Table ronde

Le diabète gestationnel

Physiopathologie du diabète gestationnel

A. Vambergue*, A.-S. Valat**, P. Dufour**, M. Cazaubiel**,
P. Fontaine*, F. Puech**

* Service d'Endocrinologie et Diabétologie, Clinique Marc-Linquette, CHRU, Lille.

** Service de Gynécologie et Obstétrique, Maternité Jeanne-de-Flandre, CHRU, Lille.

RÉSUMÉ

La grossesse se présente comme une situation d'accélération métabolique avec une première phase anabolique, puis une deuxième phase catabolique dont la finalité est d'assurer le flux énergétique nécessaire à la croissance du fœtus. Au cours de la grossesse normale, il existe une insulino-résistance physiologique, progressive et réversible associée à un hyperinsulinisme réactionnel. Au cours du diabète gestationnel, on a cette même situation d'insulino-résistance. Par contre, l'élément prédominant est une diminution de l'insulinosécrétion avec, comme finalité, une anomalie de la tolérance glucidique. Les mécanismes précis expliquant ces anomalies physiologiques au cours de la grossesse normale et pathologique au cours du diabète gestationnel sont vraisemblablement multifactoriels.

A long terme, bien que la tolérance glucidique se normalise le plus souvent rapidement après l'accouchement, la femme ayant un antécédent de diabète gestationnel est à très haut risque de développer un diabète sucré, essentiellement de type 2. Or, sur le plan physiopathologique, il apparaît cependant que les mêmes mécanismes seraient impliqués à la fois dans le diabète gestationnel et dans le diabète de type 2, faisant penser qu'il pourrait s'agir de la même entité pathologique à des stades différents.

Mots-clés : *Diabète gestationnel • Insulino-résistance • Insulinosécrétion.*

SUMMARY: Pathophysiology of gestational diabetes.

During pregnancy, a number of maternal metabolic changes occur early and continue throughout pregnancy which help optimize the transfer of nutrients to the fetus. During normal pregnancy, there are a decrease in insulin sensibility which is physiological, progressive and reverse. For glucose tolerance to be maintained in pregnancy it is necessary for maternal insulin secretion to increase sufficiently to counteract the fall in insulin sensitivity. The metabolic characteristic of women with gestational diabetes is insufficient insulin secretion to counteract the pregnancy related fall in insulin sensitivity. There are a lot of factors that could explain the mechanism of insulin secretion and insulin sensitivity during normal pregnancy and gestational diabetes mellitus. Although glucose tolerance normalizes shortly after pregnancy with gestational diabetes in the majority of women, the risk of developing overt diabetes, especially type 2 diabetes is markedly increased. The mechanisms which could explain gestational diabetes are the same as type 2 diabetes mellitus. We could speculate that these two diseases are identical for alterations in carbohydrate metabolism, but at different stages.

Key words: *Gestational diabetes • Insulin resistance • Insulin secretion.*

La grossesse est caractérisée par un état diabéto-gène. Bien que 95 % des femmes parviennent à maintenir une tolérance glucidique normale pendant la grossesse, 1 à 6 % d'entre elles approximativement vont développer un diabète gestationnel [1]. En effet, la grossesse normale s'accompagne de modifications transitoires du métabolisme glucidique comprenant une insulino-résistance compensée par une sécrétion insulinique plus importante. La grossesse est en réalité le meilleur exemple physiologique de l'insulino-résistance [2]. Dans le diabète gestationnel, il semble

exister une exagération de cette insulino-résistance et/ou des anomalies de l'insulinosécrétion [3]. Pour bien comprendre les différents mécanismes impliqués dans la physiopathologie du diabète gestationnel, nous étudierons les données de l'insulinosécrétion chez la femme enceinte avec tolérance glucidique normale, mais également au cours du diabète gestationnel. Dans un second temps, nous tenterons de discuter les bases physiologiques et moléculaires de l'insulino-résistance chez la femme enceinte normo-tolérante et au cours du diabète gestationnel.

INSULINOSÉCRÉTION AU COURS DE LA GROSSESSE NORMALE ET AU COURS DU DIABÈTE GESTATIONNEL

La grossesse est caractérisée par des modifications fonctionnelles ainsi que par des modifications structurales de l'îlot de Langerhans. L'ensemble de ces anomalies peut expliquer en partie les modifications rencontrées.

Anomalies fonctionnelles de l'insulinosécrétion

Anomalies de l'insulinémie à jeun

La première anomalie fonctionnelle rencontrée est l'augmentation de l'insulinémie à jeun. En effet, l'insulinémie à jeun augmente de manière progressive au cours de la gestation. En général, les taux sont multipliés par deux entre le premier et le dernier trimestre de la grossesse [4].

Certaines études ont montré que les insulinémies à jeun étaient identiques chez les femmes enceintes normo-tolérantes et chez les femmes avec diabète gestationnel [5]. D'autres ont noté que les insulinémies des patientes avec diabète gestationnel étaient plus élevées [6]. Ces différences sont en partie expliquées par le fait que les populations étudiées n'étaient pas comparables sur le Body Mass index (BMI). Il semble que les insulinémies les plus élevées soient observées chez les patientes obèses avec diabète gestationnel [7].

Anomalies dynamiques de l'insulinosécrétion

L'hyperinsulinisme est réactionnel, prédominant en situation postprandiale. Il est également réversible [8].

Après une hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO), les insulinémies des femmes enceintes sont également plus élevées. Mais la réponse insulinique par unité de stimulus glycémique (index insulinique) est significativement plus importante chez les femmes avec tolérance glucidique normale que chez les femmes présentant un diabète gestationnel [3]. Les patientes avec diabète gestationnel ont un pic plasmatique d'insuline plus tardif que les patientes avec tolérance glucidique normale [9].

Après une hyperglycémie provoquée par voie intraveineuse (HPIV), Bowes *et al.* ont démontré que la première phase de sécrétion insulinique est plus élevée chez les femmes normales que chez les femmes avec diabète gestationnel [10]. Par contre, d'autres auteurs ont montré que la deuxième phase de sécrétion insulinique est augmentée de manière simi-

laire dans les deux groupes [11].

Kautzky-Willer *et al.* ont montré que malgré l'augmentation de l'insulinémie, la sensibilité des cellules bêta au glucose (permettant le pic précoce de sécrétion insulinique) est diminuée. Ceci expliquerait en partie la perte de la phase dynamique de la première phase d'insulinosécrétion [12].

La réponse insulinique après un repas riche en protéides est augmentée de manière significative en fin de grossesse, que ce soit chez les femmes normales ou chez les femmes avec diabète gestationnel, mais cette réponse est beaucoup plus importante dans le premier groupe. Après perfusion d'acides aminés, elle est multipliée par trois dans les deux groupes [13].

Par contre, après un repas riche en lipides, Hornnes *et al.* ne notent aucune modification de l'insulinosécrétion dans les deux groupes [14].

L'ensemble de ces travaux permet d'établir que cinq points sont essentiels et retrouvés de manière consensuelle dans la littérature :

- augmentation de l'insulinosécrétion chez toutes les femmes enceintes,
- l'insulinosécrétion stimulée par le glucose est augmentée de manière prépondérante chez les femmes normales par rapport aux femmes avec diabète gestationnel,
- le pic plasmatique d'insuline au cours de l'HGPO apparaît plus tardivement dans le groupe diabète gestationnel,
- pendant l'HPIV, la première phase de sécrétion insulinique (pic précoce) est plus importante chez les femmes normales que chez les femmes avec diabète gestationnel,
- l'augmentation de la seconde phase de sécrétion insulinique (pic tardif) est identique dans les deux groupes.

Les mécanismes cellulaires qui peuvent en partie expliquer ces anomalies sont l'excès de proinsuline (précurseur de l'insuline). En effet, la proinsuline et ses précurseurs sont augmentés, en concentration absolue, en fin de grossesse chez les femmes normales [15] et chez les patientes diabétiques [16]. Pour Kühl *et al.*, le rapport proinsulinémie/insulinémie reste inchangé, mais avec uniquement 8 patientes dans chaque groupe [15]. Pour Kautzky-Willer *et al.*, ce rapport est augmenté dans le diabète gestationnel et chez les intolérantes au glucose comparativement aux patientes sans anomalie de la tolérance au glucose [5].

L'augmentation de la proinsulinémie de manière importante dans la première moitié de la grossesse

des patientes diabétiques semble être un facteur prédictif d'une détérioration de l'équilibre glycémique en fin de grossesse [17]. Ce phénomène serait également corrélé à la nécessité d'instaurer une insulinothérapie afin de maintenir un équilibre glycémique correct pendant la grossesse [18].

L'insuline est dégradée de manière prépondérante dans le foie, mais peut être aussi dégradée dans le placenta. Mais l'extraction insulinique à ce niveau est trop faible pour être prise en compte. L'extraction insulinique hépatique est diminuée chez toutes les femmes enceintes, quel que soit leur niveau de tolérance glucidique [19]. Cette donnée peut être considérée comme un phénomène adaptatif vis-à-vis de l'insulinorésistance au cours de la grossesse, augmentant ainsi la disponibilité de l'insuline périphérique.

Il a été évoqué le rôle d'autres peptides comme l'amyline ou l'islet amyloid pancreatic polypeptide sur l'insulinosécrétion. En effet, on observe une augmentation marquée de la sécrétion d'amyline au cours de toutes les grossesses [5], une influence de ce polypeptide sur la sécrétion d'insuline et de proinsuline ne peut être exclue. L'hypersécrétion d'amyline est similaire chez les femmes avec diabète gestationnel et chez les femmes normales. Ses taux se normalisent après l'accouchement. Ces résultats ont été obtenus dans des petits groupes de patientes. Il est peu probable que les perturbations de la sécrétion d'amyline au cours de la grossesse pouvaient expliquer les différences de concentration en proinsuline.

Modifications structurales des îlots de Langerhans

Pour s'adapter à l'augmentation de l'insulinosécrétion à la fois au cours du diabète gestationnel, mais aussi au cours de la grossesse normale, les îlots de Langerhans subissent des modifications structurales et fonctionnelles. Ainsi ont été décrits une hypertrophie et une hyperplasie des cellules bêta [20].

Gènes et insulinosécrétion

La glucokinase est une enzyme principalement exprimée dans la cellule bêta et dans les hépatocytes. Cette enzyme est impliquée dans les mécanismes de l'insulinosécrétion. Une étude portant sur 40 femmes avec un diabète gestationnel et ayant des parents au premier degré diabétiques a permis d'identifier deux mutations du gène de la glucokinase [21].

Une autre étude n'a retrouvé aucune association avec certaines mutations de la glucokinase dans deux groupes de populations de diabète gestationnel :

le premier comprenait des patientes normales après l'accouchement, l'autre était composé de femmes présentant un diabète de type 2 en cours d'évolution [22].

On ne peut donc conclure actuellement que les mutations portant sur le gène de cette enzyme pouvaient être impliquées avec certitude dans les anomalies de l'insulinosécrétion du diabète gestationnel.

INSULINORÉSISTANCE AU COURS DE LA GROSSESSE NORMALE ET AU COURS DU DIABÈTE GESTATIONNEL

L'insulinorésistance hépatique et musculaire est un phénomène physiologique au cours de la grossesse qui permet l'épargne du glucose disponible par le fœtus. Cette insulinorésistance est progressive au cours de la grossesse et réversible.

Yens *et al.* avaient noté, lors de travaux anciens, une augmentation de l'insulinosensibilité durant le premier trimestre, suivie progressivement par une élévation de la glycémie et de l'insulinémie au fur et à mesure de la grossesse. Cet auteur avait montré qu'il existait une diminution de la réponse glycémique à la perfusion d'insuline exogène au cours des deuxième et troisième trimestres [23]. Catalano *et al.* ont montré une réduction de l'insulinosensibilité dès la 14^e semaine de gestation [8].

Ryan *et al.* ont étudié l'insulinorésistance au cours de la grossesse grâce au clamp euglycémique hyperinsulinique. Trois groupes étaient définis : sept femmes non enceintes et sans aucun trouble glucidique, cinq femmes enceintes (33-39 SA) également avec tolérance au glucose normale et cinq patientes présentant un diabète gestationnel. Les taux de glucose perfusés étaient plus faibles dans le groupe de femmes enceintes avec tolérance glucidique normale et encore plus basse dans le groupe diabète gestationnel. Il faut noter toutefois que les patientes n'étaient appariées ni sur l'âge, ni sur le BMI [24].

Grâce au minimal model de Bergman permettant une mesure plus précise de l'insulinosensibilité et de la réponse insulinique, Buchanan *et al.* ont montré que l'insulinosensibilité est diminuée au cours du troisième trimestre de grossesse chez des femmes avec diabète gestationnel et chez des femmes avec tolérance glucidique normale sans différence significative entre les 2 groupes [11].

Catalano *et al.* ont étudié une population de 10 femmes présentant un diabète gestationnel et six patientes enceintes normo-tolérantes. Les deux

méthodes utilisées étaient l'HPIV ou le clamp euglycémique hyperinsulinique. Trois périodes étaient recensées : avant la conception, au début et à la fin de la grossesse. L'insulinosensibilité était diminuée de 50 à 60 % au cours de la grossesse dans les deux groupes. La consommation de glucose par le muscle était légèrement plus basse dans le groupe DG ainsi que l'insulinosensibilité au niveau hépatique, en fin de grossesse [25].

Cousins *et al.* ont montré qu'en utilisant soit le clamp euglycémique hyperinsulinique, soit le minimal model, il y avait une augmentation significative de l'indice de sensibilité à l'insuline (SI) entre le troisième trimestre de la grossesse et le *post-partum*. Chez les patientes non diabétiques, le SI augmenterait de 43 % à 233 % entre les 2 périodes [26].

L'indice de sensibilité à l'insuline semble être identique au cours du troisième trimestre chez toutes les femmes enceintes, quel que soit leur niveau de tolérance glucidique. Cette donnée est bien illustrée par les trois études précédentes [11, 24, 25]. Par contre, Cousins *et al.* notent une différence significative du SI au cours du deuxième trimestre entre les deux groupes [26].

Alors que certains auteurs ont montré que SI était diminué dans les mêmes proportions chez les patientes avec diabète gestationnel et chez les patientes avec tolérance glucidique normale, d'autres auteurs ont présenté des résultats discordants. En effet, Kautzky-Willer *et al.* ont montré une réduction de l'insulinosensibilité de 84 % dans le groupe de patientes avec un diabète gestationnel par rapport à un groupe de patientes minces non enceintes. Les femmes en cours de grossesse, mais normo-tolérantes avaient également une réduction de l'insulinosensibilité, mais cette dernière restait tout de même plus élevée de 50 % par rapport au groupe diabète gestationnel [12]. Ces résultats ont tous été obtenus dans des populations différentes sur le plan clinique et surtout dans des échantillons faibles, en raison du caractère lourd des explorations métaboliques.

Par ailleurs, grâce aux méthodes utilisant des traceurs radio-isotopiques, on a pu démontrer que le turn-over du glucose et des acides aminés semblait être similaire dans le diabète gestationnel et chez les patientes normales [6]. Pourtant, l'insulinémie était trois à quatre fois plus élevée dans le groupe pathologique. Cela pourrait suggérer une insulino-résistance significative dans le groupe diabète gestationnel à la fois pour le métabolisme du glucose, mais aussi pour le métabolisme des protéines.

Les mécanismes impliqués dans l'insulino-résistance

Les mécanismes de l'insulino-résistance au cours de la grossesse sont encore à l'heure actuelle mal définis. Il a été évoqué la possibilité d'une anomalie de liaison de l'insuline à son récepteur ou des modifications post-récepteurs.

Modifications de la liaison de l'insuline à son récepteur

Diverses études ont été menées et sont, à l'heure actuelle, toujours contradictoires. Certains ont montré que la liaison de l'insuline à son récepteur était diminuée [27], inchangée ou augmentée [28, 29].

Des études réalisées sur les récepteurs à l'insuline dans l'adipocyte sont également contradictoires [30, 31]. Il est important de souligner que cette liaison est soumise aux variations hormonales : au niveau des adipocytes, l'œstradiol accroît cette liaison, la progestérone pourrait l'augmenter ou la diminuer, et enfin, la prolactine la diminue.

L'insulino-résistance ne semble donc pas être expliquée par des troubles de l'affinité de l'insuline pour son récepteur.

Anomalies post-récepteur

Les travaux sont plutôt en faveur d'un mécanisme post-récepteur. En effet, des études chez le rat ont montré une diminution de l'activité tyrosine kinase du récepteur de l'insuline dans le foie au cours de la gestation. Cette donnée n'a pas été confirmée au niveau du muscle squelettique [32].

Dans la cellule musculaire humaine, Friedman *et al.* ont noté une diminution de l'activité de cette enzyme de 30 à 40 % chez des femmes enceintes obèses (*versus* patientes non enceintes appariées au BMI). Cette activité était diminuée également chez des patientes avec diabète gestationnel [33]. Les mécanismes ne sont à l'heure actuelle pas très bien compris.

Certaines études observent une surexpression de la différenciation d'une glycoprotéine, PC-1, chez des patients insulino-résistants, diabétiques ou non. PC-1 pourrait inhiber l'activité tyrosine kinase du récepteur *in vitro* [34]. Au cours de toutes les grossesses, les taux de PC-1 dans le muscle squelettique sont significativement plus élevés que chez les patientes non enceintes. Le contenu en PC-1 dans cette étude est augmenté de 63 % dans le groupe DG (*versus* patientes enceintes $p < 0,005$) et de 206 % (*versus* patientes non enceintes $p < 0,001$). Il était corrélé

négativement avec la phosphorylation du récepteur de l'insuline et à l'activité tyrosine kinase du récepteur de l'insuline. Une phosphorylation excessive des résidus sérine/thréonine de ce récepteur a été également notée au cours du diabète gestationnel, diminuant ainsi l'activité de la tyrosine kinase [35].

PC-1 pourrait alors jouer un rôle dans la diminution de l'activité de la tyrosine kinase du récepteur et ainsi contribuer à l'insulinorésistance du diabète gestationnel.

Une diminution de l'expression d'IRS1 a été également été rapportée au niveau de la cellule musculaire de rat : les taux d'IRS1 sont diminués dans le foie et dans le muscle de rats en cours de gestation. La phosphorylation d'IRS1 est également réduite dans le muscle et dans le foie. La diminution de l'expression d'IRS1 ou de sa phosphorylation pourrait ainsi diminuer l'association d'IRS1 avec la PI3-kinase [36].

Chez la femme, les taux d'IRS1 étaient diminués de 22 % dans le muscle en fin de grossesse et de 44 % si les patientes étaient diabétiques en comparaison à des sujets contrôles non enceintes. La phosphorylation d'IRS1 était réduite respectivement de 28 % chez les femmes NT et de 41 % chez les femmes avec diabète gestationnel. Par contre, les taux d'IRS2 sont élevés dans le muscle squelettique des patientes enceintes. L'augmentation d'IRS2 pourrait faire suite à l'augmentation des taux de progestérone, suggérant une sur-expression de l'activité physiologique d'IRS2 pour préserver une fonction cellulaire bêta correcte [37].

Anomalie de l'action périphérique de l'insuline au niveau du tissu adipeux

Il a été évoqué la possibilité d'anomalies au niveau du transport de glucose au niveau du tissu adipeux. En effet, Garvey *et al.* ont montré que la moitié des femmes avec diabète gestationnel avaient une réduction du contenu cellulaire en Glut 4 comparativement aux contrôles, avec des perturbations de la translocation des transporteurs Glut 4 vers la membrane plasmique [38].

D'autres anomalies ont été évoquées pour expliquer l'insulinorésistance comme des anomalies de l'oxydation des acides gras libres [39], le TNF alpha [40].

Anomalie de l'action périphérique de l'insuline au niveau du muscle squelettique

Les taux de Glut 4 dans la cellule musculaire sont normaux au cours du diabète gestationnel. On constate par ailleurs une diminution de la glycolyse dans le

tissu musculaire au cours de la grossesse par diminution de l'activité de la phosphofructokinase et de la pyruvate kinase.

L'activité de la glucose 6 phosphatase deshydrogénase est plus élevée dans le muscle de femmes enceintes, suggérant une augmentation de la synthèse locale en acides gras libres favorisant ainsi la réduction de la glycolyse [39].

Anomalie de l'action périphérique de l'insuline au niveau du foie

Dans le diabète de type 2, le foie est un tissu cible important de l'insulinorésistance. Dans le diabète gestationnel, nous avons peu de données disponibles. La stimulation par l'insuline de la pénétration du glucose dans la cellule hépatocytaire pour la synthèse de glycogène est similaire chez le rat en cours de gestation ou non [41]. Par contre, l'effet inhibiteur de l'insuline sur la production hépatique de glucose chez le lapin en cours de gestation est moins important que chez les sujets contrôles, expliquant en partie la diminution de la tolérance glucidique [42].

FACTEURS MODULANT LA SÉCRÉTION INSULINIQUE ET FAVORISANT L'INSULINORÉSISTANCE

Implications hormonales

La production d'hormones au cours de la grossesse débute avec l'implantation du trophoblaste. Ces hormones modifient immédiatement le métabolisme des nutriments pour donner en priorité les produits métaboliques au fœtus en croissance. Un mécanisme de stockage doit être initié rapidement au cours de la grossesse pour empêcher la mère de souffrir d'hypoglycémies délétères entre les deux repas, car ses réserves continuent à être utilisées par son enfant en gestation. L'homéostasie glucidique de la mère est maintenue par une interaction délicate entre les hormones maternelles destinées à augmenter le stockage des graisses, à diminuer les dépenses énergétiques et à retarder la clairance du glucose.

Les œstrogènes

Le placenta ne peut à lui seul synthétiser des œstrogènes. Pour cela, il aromatise d'abord les androgènes du fœtus. Les œstrogènes s'élèvent vers le trentecinquième jour de la conception. Ils ont de faibles propriétés anti-insuliniques. Chez des rats traités par

ces hormones, la glycémie décroît et l'insulinémie est multipliée par deux après injection de glucose en intraveineux [43]. Si on réalise des cultures de cellules adipocytaires de rat en présence d'œstrogènes, le transport du glucose n'est pas affecté ; la liaison de l'insuline à son récepteur est par contre accrue [44].

La progestérone

La progestérone a un effet direct sur le métabolisme glucidique. Sa concentration s'élève au soixante-cinquième jour de la grossesse et atteint son maximum vers la trente-deuxième semaine.

Chez le rat, elle augmente de 40 à 60 % la réponse insulinosécrétoire au glucose [45], mais n'altère pas la tolérance glucidique. Les études divergent en ce qui concerne son implication dans la liaison de l'insuline à son récepteur ; enfin, elle diminue le transport de glucose [43].

Nelson *et al.* n'ont pas observé de perturbations dans la captation du glucose par les tissus insulinosensibles, mais une réduction de la capacité de l'insuline à diminuer la production hépatique de glucose [46].

La prolactine

Les taux de prolactine sont accrus au cours de la grossesse (d'un facteur cinq à dix). Lorsque des cellules de rat sont incubées en présence de prolactine, la sécrétion insulinaire est parallèlement augmentée. Dans des adipocytes de rats en culture, la prolactine diminue le transport du glucose, mais n'altère pas la liaison de l'insuline à son récepteur [44].

Skouby *et al.* n'ont observé aucune différence des taux basaux de prolactine entre un groupe de 15 femmes enceintes NT et 15 patientes ayant un GDM. Les taux étaient également semblables dans le *post-partum*. Après stimulation glucidique, aucune perturbation n'était constatée et aucune corrélation n'était retrouvée entre la prolactinémie et la détérioration glucidique [47].

Pour Mickaëls *et al.*, la prolactine stimulerait la communication intercellulaire des cellules bêta des îlots pancréatiques, indépendamment de toute stimulation glucidique. La prolactine pourrait alors être nécessaire, de manière précoce, à la stimulation de l'hyperthrophie des cellules pancréatiques maternelles [48].

Le cortisol

Le cortisol est sûrement l'hormone la plus diabéto-gène. Sa sécrétion est stimulée par une augmentation de la production hépatique de la globuline (CBG). En

fin de grossesse, la cortisolémie est deux fois et demi plus élevée. Au cours d'un clamp euglycémique hyperinsulinique associé à la perfusion de cortisol pendant 24 heures, Rizza *et al.* ont rapporté une augmentation de la production hépatique de glucose et une diminution de l'insulinosensibilité [49]. Giorgino *et al.* ont montré que l'insulinorésistance induite par les glucocorticoïdes provenait d'une anomalie post-récepteur. Ils constataient une phosphorylation diminuée de la tyrosine au niveau du récepteur insulinaire et une diminution du contenu en IRS1 au niveau de la cellule musculaire [50].

L'hormone lactogène placentaire

Cette hormone augmente au cours de la gestation. Elle est primordiale dans le développement de l'insulinorésistance au cours de la grossesse. Après 12 heures de perfusion d'hCs, on constate une élévation de l'insulinémie et de la glycémie au décours d'une HGPO. Dans des cultures de cellules adipocytaires de rat et en présence d'hCs, le transport du glucose décroît, mais la liaison de l'insuline à son récepteur est inchangée [44]. Les mécanismes exacts ne sont pas encore précisés.

Leptine et insulino-résistance

La leptine est synthétisée par les cellules du trophoblaste, mais aussi par les cellules du liquide amniotique *in vitro* et *in vivo* [51]. La leptine peut donc être ajoutée hormones placentaires pouvant jouer un rôle dans le métabolisme glucidique pendant la grossesse. Les taux de leptine s'élèvent progressivement au cours de la gestation. Highman *et al.* ont montré, sur une population de dix femmes enceintes normo-tolérantes, une augmentation de 66 % des taux de leptine entre le début et la fin de la grossesse [52]. Pour Sivan *et al.*, les taux circulants de leptine s'élèvent de 100 à 200 % durant la grossesse normale, avec un maximum entre les 20 et 30^{es} semaines de gestation [53]. Vingt-quatre heures après l'accouchement, les taux de leptine reviennent rapidement à la normale à des taux inférieurs à ceux du premier trimestre de la gestation.

Festa *et al.* ont étudié les taux de leptine au cours d'une HGPO dans une population de 221 femmes en cours de grossesse (166 normo-tolérantes et 55 diabètes gestationnels). Une hypoleptinémie était retrouvée dans le diabète gestationnel après ajustement sur le BMI, l'âge, l'âge gestationnel et la glycémie à jeun [54]. Ces résultats n'ont pas été confirmés plus récemment par Kautzky-Willer *et al.* qui retrouvent

plutôt une hyperleptinémie chez les femmes avec diabète gestationnel [55].

Lepercq *et al.* ont observé que les taux de la protéine et de son mRNA sont accrus dans le placenta humain. La leptine est en effet synthétisée par les cellules du syncytiotrophoblaste. Ces auteurs ont comparé une population de 14 femmes enceintes normotolérantes et 11 patientes diabétiques (7 diabétiques de type 1 et 4 diabètes gestationnels nécessitant une insulinothérapie). Les concentrations de leptine plasmatique étaient comparables dans les deux groupes, mais les taux de mRNA et de la protéine au niveau du placenta et du cordon ombilical étaient plus élevés chez les diabétiques que chez les femmes normales.

Il n'y a donc pas de corrélation entre les taux circulants maternels et la concentration placentaire de leptine chez les patientes diabétiques traitées par insuline. On peut également conclure que la production placentaire de leptine peut être régulée *in utero* [56]. L'insuline est sûrement un important modulateur de la régulation de l'expression de la leptine. Des études complémentaires seront nécessaires pour évaluer l'impact de la leptine sur les tissus périphériques au cours de la grossesse et son action sur l'insulinosécrétion et l'insulinosensibilité.

■ CONCLUSION

La grossesse est marquée par une insulino-résistance majeure permettant de s'adapter aux modifications du métabolisme glucidique. Parallèlement à cette insulino-résistance, on assiste à une modification de l'insulinosécrétion ; celle-ci est augmentée de manière considérable chez toutes les femmes enceintes. Par contre, chez les patientes avec diabète gestationnel, la sécrétion insulinaire est altérée en réponse à une charge orale en glucose. Le pic plasmatique apparaît plus tardivement au cours de l'HGPO et la première phase de sécrétion insulinaire au cours de l'HPIV est défaillante.

Il apparaît vraisemblable que d'autres hormones comme la leptine ou d'autres intervenants comme les acides gras libres puissent prendre part au développement de l'insulino-résistance et/ou aux anomalies de l'insulinosécrétion.

Les mécanismes impliqués dans le diabète gestationnel sont exactement les mêmes que ceux impliqués dans le diabète de type 2. Le diabète gestationnel et le diabète de type 2 seraient la même entité, l'une vue à un stade précoce de l'évolution, l'autre vue plus tardivement.

■ RÉFÉRENCES

- Jimenez-Moleon JJ, Bueno-Cavanillas A, Luna-del-Castillo JD, Garcia-Martin M, Lardelli-Claret P, Galvez-Vargas R. Prevalence of gestational diabetes mellitus: variations related to screening strategy used. *Eur J Endocrinol* 2002; 146: 831-7.
- Boden G. Fuel metabolism in pregnancy and in gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1996; 23: 1-10.
- Kuhl C. Insulin secretion and insulin resistance in pregnancy and GDM: implications for diagnosis and management. *Diabetes* 1991; 40: 18-24.
- Catalano PM, Tyzbit ED, Roman NM, Amini SM, Sims EAH. Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in nonobese pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 1667-72.
- Kautzky-Willer A, Thomaseth K, Ludvik B, Nowotny P, Rabensteiner D, Waldhausl W, *et al.* Elevated islet amyloid pancreatic polypeptide and proinsulin in lean gestational diabetes. *Diabetes* 1997; 46: 607-14.
- Zimmer DM, Golichowski AM, Karn CA, Brechtel G, Baron AD, Denne SC. Glucose and amino acid turnover in untreated gestational diabetes. *Diabetes Care* 1996; 19: 591-6.
- Hornnes PJ, Kuhl C, Lauritsen KB. Gastrointestinal insulinotropic hormones in normal and gestational diabetic pregnancy response to oral glucose. *Diabetes* 1981; 30: 504-9.
- Catalano PM, Tyzbit ED, Wolfe RR, Roman NM, Amini SB, Sims EAH. Longitudinal changes in basal hepatic glucose production and suppression during insulin infusion in normal pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 913-9.
- Kuhl C, Holst JJ. Plasma glucagon and the insulin: glucagon ratio in gestational diabetes. *Diabetes* 1976; 25: 16-23.
- Bowes SB, Hennessy TR, Umpleby AM, Benn JJ, Jackson NC, Boroujerdy MA, *et al.* Measurement of glucose metabolism and insulin secretion during normal pregnancy and pregnancy complicated by gestational diabetes. *Diabetologia* 1996; 39: 976-83.
- Buchanan TA, Metzger BE, Freinkel N, Bergman RN. Insulin sensitivity and B-cell responsiveness to glucose during late pregnancy in lean and moderately obese women with normal glucose tolerance or mild gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 1008-14.
- Kautzky-Willer A, Prager R, Waldhausl W, Pacini G, Thomaseth K, Wagner OF, *et al.* Pronounced insulin resistance and inadequate B-cell secretion in lean gestational diabetes mellitus during and after pregnancy. *Diabetes Care* 1997; 20: 1717-23.
- Hornnes PJ, Kuhl C, Lauritsen KB. Gastro-entero-pancreatic hormones in gestational diabetes: response to a protein rich meal. *Horm Metab Res* 1982; 14: 335-8.
- Hornnes PJ, Kuhl C, Krarup T. Gastroenteropancreatic hormones in normal and gestational diabetic pregnancy: response to oral lipid. *Metabolism* 1984; 33: 304-8.
- Kuhl C. Serum proinsulin in normal and gestational diabetic pregnancy. *Diabetologia* 1976; 12: 295-300.
- Dornhorst A, Davies M, Amyaoku V, Hampton SM, Elkeles RS, Beard RW, *et al.* Abnormalities of fasting circulating proinsulin concentrations in mild gestational diabetes. *Clin Endocrinol* 1991; 34: 211-3.
- Swinn RA, Wareham NJ, Gregory R, Curling V, Clark PM, Dalton KJ, *et al.* Excessive secretion of insulin precursors characterizes and predicts gestational diabetes. *Diabetes* 1995; 44: 911-5.
- Nicholls JS, Ali K, Gray IP, Andres C, Niththyananthan R, Beard RW, *et al.* Increased maternal fasting proinsulin as a predictor of insulin requirement in women with gestational diabetes. *Diabetes* 1994; 11: 57-61.

19. Piva I, Erle G, Thiella M, Lora L, Strazzabosco M, Sicolo N, *et al.* A study on the hyperinsulinism of late pregnancy. *J Endocrinol Invest* 1991; 14: 807-14.
20. Sheridan JP, Anaya PA, Parsons JA, Sorenson RL. Increased dye coupling in pancreatic islets from rats in late term pregnancy. *Diabetes* 1988; 37: 908-11.
21. Stoffel ML, Bell K, Blackburn CL, Powell KL, Seo TS, Takeda J, *et al.* Identification of glucokinase mutations in subjects with gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 1993; 42: 937-40.
22. Chiu KC, Go RCP, Aoki M, Riggs AC, Tanizawa Y, Acton RT, *et al.* Glucokinase gene in gestational diabetes mellitus: population study and molecular scanning. *Diabetologia* 1994; 37: 104-10.
23. Yen SS. Endocrine regulation of metabolic homeostasis during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1973; 16: 130-47.
24. Ryan EA, O'Sullivan MJ, Skyler JS. Insulin action during pregnancy with the euglycemic clamp technique. *Diabetes* 1985; 34: 380-9.
25. Catalano MP, Tyzbit ED, Wolfe RR, Calles J, Roman NM, Amini SB, *et al.* Carbohydrate metabolism during pregnancy in control subjects and women with gestational diabetes. *Am J Physiol* 1993; 264: 60-7.
26. Cousins L. Insulin sensitivity in pregnancy. *Diabetes* 1991; 40: 39-43.
27. Beck-Nielsen H, Kuhl C, Pedersen O, Bjerre-Christensen C, Nielsen TT, *et al.* decreased insulin binding to monocytes from normal pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 49: 810-4.
28. Andersen O, Kuhl C. Insulin receptor binding to monocytes and erythrocytes during normal human pregnancy. *Eur J Clin Invest* 1986; 16: 226-32.
29. Andersen O, Kuhl C. Insulin receptor binding to monocytes and erythrocytes in gestational diabetes. *Diabetes Metab* 1987; 13: 607-12.
30. Andersen O, Kuhl C. Adipocyte insulin receptor binding and lipogenesis at term in normal pregnancy. *Eur J Clin Invest* 1988; 18: 575-81.
31. Hjohund E, Pedersen O, Espersen T. Impaired insulin receptor binding and post binding defect of adipocyte from normal and diabetic pregnant women. *Diabetes* 1986; 35: 598-03.
32. Mouzon SH, Peraldi P, Alengrin F, Obberghen EV. Alteration of phosphotyrosine phosphatase activity in tissues from diabetic and pregnant rats. *Endocrinology* 1992; 132: 67-74.
33. Friedman JE, Ishizuka T, Sao J, Huston L, Highman T, Catalano P. Impaired glucose transport and insulin receptor tyrosine phosphorylation in obese women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 1999; 48: 1807-14.
34. Sbraccia P, Goodman PA, Maddux BA, Wong KY, Chen YD, Reaven GM, *et al.* Production of an inhibitor of insulin receptor tyrosine kinase in fibroblasts from a patient with insulin resistance and NIDDM. *Diabetes* 1991; 40: 295-9.
35. Shao J, Catalano PM, Yamashita H, Ruyter I, Smith S, Youngren J, *et al.* Decreased insulin receptor tyrosine kinase activity and plasma cell membrane glycoprotein-1 overexpression in skeletal muscle from obese women with gestational diabetes mellitus: evidence for increased serine/threonine phosphorylation in pregnancy and GDM. *Diabetes* 2000; 49: 603-10.
36. Saad MJ, Maeda L, Brenelli SL, Carvalho CR, Paiva RS, Velloso LA. Defects in insulin signal transduction in liver and muscle of pregnant rats. *Diabetologia* 1997; 40: 179-86.
37. Yamashita H, Sao JH, Friedman JE. Physiologic and molecular alterations in carbohydrate metabolism during pregnancy and gestational diabetes mellitus. *Clin Obstet Gynecol* 2000; 43: 87-98.
38. Garvey WT, Maianu L, Zhu JH, Hancock JA, Golichowski AM. Multiple defects in the adipocyte glucose transport system cause cellular insulin resistance in gestational diabetes. *Diabetes* 1993; 42: 1773-85.
39. Anderson O, Falholt K, Kuhl C. Activity of enzymes of glucose and triglycerides metabolism in adipose and muscle tissue from normal pregnant women at term. *Diabet Med* 1989; 6: 131-6.
40. Kirwan JP, Hauguel-de Mouzon S, Lepercq J, Challier JC, Huston-Presley L, Friedman JE, *et al.* TNF-alpha is a predictor of insulin resistance in human pregnancy. *Diabetes* 2002; 51: 2207-13.
41. Davidson MB. Insulin resistance of late pregnancy does not include the liver. *Metabolism* 1984; 33: 532-7.
42. Hauguel S, Gilbert M, Girard J. Pregnancy induced insulin resistance in liver and skeletal muscles of the conscious rabbit. *Am J Physiol* 1987; 252: 165-9.
43. Costrini NV, Kalkhoff RK. Relative effect of pregnancy estradiol and progesterone on plasma insulin and pancreatic islet insulin secretion. *J Clin Invest* 1971; 50: 992-9.
44. Ryan EA, Enns L. Role of gestational hormone in the induction of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 341-7.
45. Kalkhoff RK, Jacobson M, Lemper D. Progesterone, pregnancy, and the augmented plasma insulin response. *J Clin Endocrinol* 1970; 31: 24-8.
46. Nelson T, Schulman G, Grainger D, Diamond MP. Progesterone administration induced impairment of insulin suppression of hepatic glucose production. *Fertil Steril* 1994; 62: 491-6.
47. Skouby SO, Kuhl C, Honnes PJ, Andersen AN. Prolactin and glucose tolerance in normal and gestational diabetic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 17-20.
48. Michaels RL, Sorenson RL, Parsons JA, Sheridan JD. Prolactin enhances cell-to-cell communication among beta-cells in pancreatic islets. *Diabetes* 1987; 36: 1098-103.
49. Rizza RA, Mandarino LJ, Gerich JE. Cortisol-induced insulin resistance in man: impaired suppression of glucose production and stimulation of glucose utilization due to a postreceptor defect of insulin action. *Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 131-8.
50. Giorgino F, Almahfouz A, Goodyear LJ, Smith RJ. Glucocorticoid regulation of insulin receptor IRS-1 tyrosine phosphorylation in rat skeletal muscle *in vivo*. *J Clin Invest* 1993; 91: 2020-30.
51. Masuzaki H, Ogawa U, Sagawa N, Hosoda K, Matsumoto T, Mise H, *et al.* Nonadipose tissue production of leptin: leptin as a novel-derived hormone in humans. *Nat Med* 1997; 3: 1029-33.
52. Highman TJ, Friedman JE, Huston LP, Wong WW, Catalano PM. Longitudinal change in maternal serum leptin concentration, body composition and resting metabolic rate in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 1010-15.
53. Sivan E, Whittaker P, Sinha D, Homko CJ, Lin M, Reece EA, *et al.* Leptin in human pregnancy: the relationship with gestational hormones. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 1128-32.
54. Festa A, Shnawa N, Hopmeier P, Scherthaner G, Haffner S. Relative hypoleptinaemia in women with mild gestational diabetes mellitus. *Diabet Med* 1999; 16: 656-62.
55. Kautzky-Willer A, Pacini G, Tura A, Bieglmayer C, Schneider B, Ludvik B, *et al.* Increased plasma leptin in gestational diabetes. *Diabetologia* 2001; 44: 164-72.
56. Lepercq J, Cauzac M, Lahlou N, Timsit J, Girard Jauwer XJ, *et al.* Overexpression of placental leptin in diabetic pregnancy: a critical role for insulin. *Diabetes* 1998; 47: 847-50.