



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique

Université Badji Mokhtar Annaba

جامعة باجي مختار - عنابة

Faculté des sciences

Département de biologie

THESE

Présentée en vue de l'obtention d'un diplôme de DOCTORAT en Biologie

Option : Neurosciences

THEME

**ETUDE DES CONSÉQUENCES PHYSIQUES ET PSYCHIQUES CHEZ
LES FEMMES DIABÉTIQUES ENCEINTES AU NIVEAU DE LA
WILAYA D'ANNABA**

Présentée par : M^{elle} HAMRI Ahlem

DEVANT LE JURY:

Mr BAIRI Abdelmadjid	Pr.	Président	Université d'Annaba
Mr TAHRAOUI Abdelkrim	Pr.	Directeur	Université d'Annaba
Mr BOUZIDI Zoubir	Pr.	Co-Directeur	Université d'Annaba
Mme TADJINE Aïcha	Pr.	Examinatrice	Université d'EL Tarf
Melle TAYAA Hakima	MCA.	Examinatrice	Centre universitaire de Mila

Année 2017

REMERCIEMENTS

Je remercie Dieu tout puissant, de m'avoir donné, force, courage et patience, durant la réalisation de cette thèse.

*Je tiens à remercier spécialement mon directeur de thèse **Professeur TAHRAOUI Abdelkrim** directeur du laboratoire de Neuroendocrinologie Appliquée, Université Badji Mokhtar qui fut pour moi un directeur de thèse attentif et disponible malgré ses nombreuses charges. Je vous remercie d'avoir cru en mes capacités, pour le temps et la patience que vous m'avez accordés tout au long de ces années en me fournissant d'excellentes conditions logistiques. J'ai beaucoup apprécié travailler à vos côtés tant sur le plan scientifique que sur le plan humain.*

*Mes sincères remerciements et ma gratitude vont aussi au **Professeur BAIRI Abdelmadjid** pour avoir accepté de présider le jury de soutenance, que vous soyez assuré de ma reconnaissance. Je lui suis très reconnaissante grandement pour l'intérêt qu'il aura porté à cette recherche.*

*Je remercie également **Professeur BOUZIDI Zoubir** d'avoir accepté de juger ce travail. Je tiens particulièrement à lui exprimer ma grande reconnaissance pour ces encouragements et ces précieux conseils qui m'ont tellement boosté à finaliser ce travail. Merci pour votre disponibilité. Que vous trouvez ici le témoignage de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.*

*Je tiens aussi à remercier **Madame TADJINE Aïcha, Professeur à l'université d'El Tarf** d'avoir bien voulu évaluer ce travail et de participer au jury de ma soutenance de thèse. Qu'elle trouve ici l'expression de ma gratitude.*

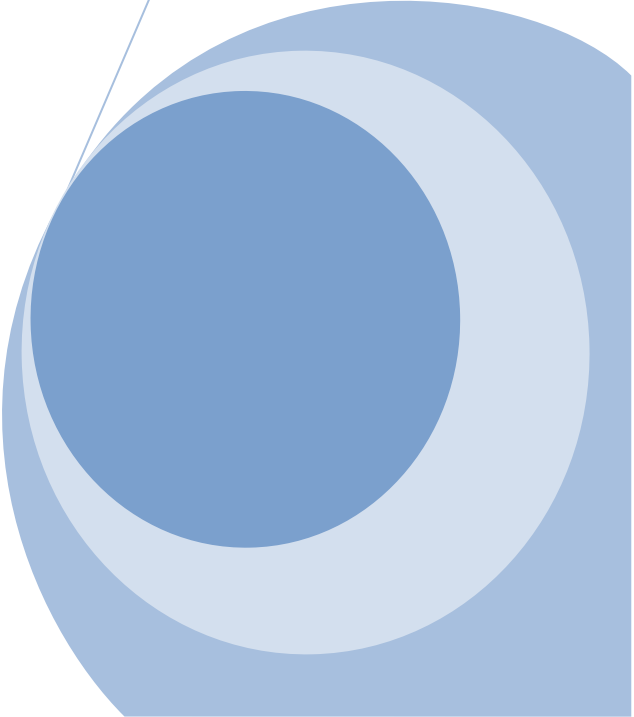
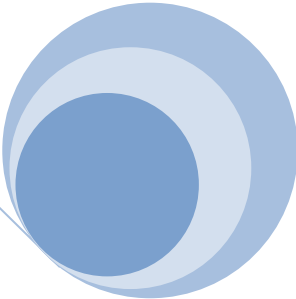
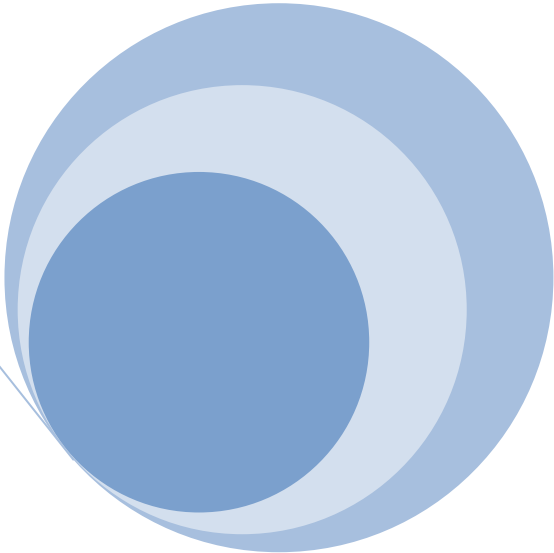
*Je tiens à remercier également **Melle TAYAA Hakima, Maître de conférences au Centre universitaire de Mila** de m'avoir fait l'honneur d'être membre de ce jury. Je tiens à vous exprimer mes vifs remerciements.*

Je tiens aussi à remercier tout le personnel du laboratoire de Neuroendocrinologie Appliquée, Université Badji Mokhtar pour l'intérêt qu'ils ont porté à mon travail.

*Un grand merci à ma sœur **CHOUBA Ibtissem** pour son soutien et encouragement avec mes meilleurs souhaits de réussite pour sa vie professionnelle et personnelle.*

Je n'aurai pas pu mener à bien ce travail sans l'amour et le soutien inconditionnel de ma mère et de mon père, qui m'ont permis d'aller jusqu'au bout, qu'ils trouvent ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

RESUME



Abstract

The pregnancies among diabetic women remain pregnancies at the risk of materno-fœtal Complications. The pathogenesis of these complications largely utilizes the hyperglycemia, other factors still badly known could also be implied. From its frequency and its risks Incurred by the mother and the child to be born, the pregnancy among diabetic women constitutes public health problems.

The dysfunctions of insulin present in the diabetes can also contribute to the development of disorders of mood such as the depression and others turbid mental. Studies showed that the people reached of diabetes have an increasing risk of psychiatric disorders. The pregnancy is in general a happy period, but the pregnant women are not therefore safe from the depression. Certain mothers to be do not dare to acknowledge that they feel depressed or avoid asking of theas sistance because they are afraid to feel judged.

Our results indicate that the physical and functional modifications of the pregnancy among diabetic women involve variable emotional movements sometimes pleasant with feeling of absolute powers, of exaltation, sometimes unpleasant with discomfort, of the more intense, pathological reactions can occur: sometimes desire of pregnancy without desire of child or refusal of the pregnancy with irritability, depression and anxiety.

Key words: women, diabetes, pregnancy, cortisol, depression.

الملخص

الحمل لدى النساء المصابات بالسكري يشكل مضاعفات خطيرة للام و الجنين. هذه المضاعفات تتسبب في ارتفاع السكر في الدم إلى حد كبير. ويمكن أن تشارك في ذلك عوامل أخرى غير مفهومة. نظرا لترددتها و مخاطرها على الام و الجنين النساء الحوامل المصابات بداء السكري تشكلن مشكلة صحية عامة.

خلل الانسولين في مرض السكري يمكن أن يساهم أيضا في تنمية اضطرابات المزاج مثل الاكتئاب والاضطرابات النفسية الأخرى. وقد أظهرت الدراسات أن الأشخاص الذين يعانون من مرض السكري معرضون للإصابة باضطرابات نفسية. الحمل يشكل عادة فترة سعيدة، ولكن النساء الحوامل لسن بعيدات عن الاكتئاب. بعض الأمهات يخشون أن يعترفن أنهن يشعرن بالاكتئاب ويتجنبن طلب المساعدة لأنهن يخشون أن يحكم الغير عليهن.

تشير نتائجنا إلى أن التغيرات الجسدية و الوظيفية للحمل لدى النساء المصابات بداء السكري تؤدي إلى حركات عاطفية متغيرة: أحيانا ممتعة مع مشاعر السلطة المطلقة و أحيانا غير سارة مع الشعور بالانزعاج، ردود أفعال نفسية و مرضية يمكن أن تحدث: الرغبة في الحمل دون الرغبة في الجنين أو إنكار تام للحمل مع تهيج، قلق و اكتئاب.

الكلمات الرئيسية: النساء، داء السكري، الحمل، الاكتئاب، الكورتيزول.

Résumé

Les grossesses chez les femmes diabétiques restent des grossesses à risque de complications materno-fœtales. La pathogénie de ces complications fait largement intervenir l'hyperglycémie, d'autres facteurs encore mal connus pourraient aussi être impliqués. De par sa fréquence et ses risques encourus par la mère et l'enfant à naître, la grossesse chez les femmes diabétiques constitue un problème de santé publique.

Les dysfonctionnements de l'insuline présents dans le diabète peuvent aussi contribuer au développement de troubles de l'humeur tels que la dépression et d'autres troubles mentaux. Des études ont montré que les personnes atteintes de diabète ont un risque accru de troubles psychiatriques. La grossesse est en général une période heureuse, mais les femmes enceintes ne sont pas pour autant à l'abri de la dépression. Certaines futures mamans n'osent pas avouer qu'elles se sentent déprimées ou évitent de demander de l'aide parce qu'elles ont peur de se sentir jugées.

Nos résultats indiquent que les modifications physiques et fonctionnelles de la grossesse chez les femmes diabétiques entraînent des mouvements affectifs variables tantôt agréables avec sentiment de toute-puissance, d'exaltation, tantôt désagréables avec inconfort. Des réactions psychologiques plus intenses, pathologiques peuvent survenir : parfois désir de grossesse sans désir d'enfant ou refus de la grossesse avec irritabilité, dépression et anxiété.

Mot clés : femmes, diabète, grossesse, cortisol, dépression.

The page features a decorative graphic consisting of three blue circles of varying sizes, each with a darker blue center and a lighter blue outer ring. These circles are arranged in a vertical line, with the largest at the top and bottom, and a smaller one in the middle. Two thin blue lines intersect at the top left, forming a large 'V' shape that frames the circles and the text.

LISTE DES FIGURES ET DES TABLEAUX

LISTE DES FIGURES

N°	Figures	Pages
01	Homéostasie glucidique	09
02	Effets des transporteurs de glucose GLUT-1, GLUT-2 et GLUT-4 sur le transport du glucose dans le muscle en fonction de la glycémie	12
03	Transport du glucose dans les tissus insulinosensibles	13
04	Effets de l'insuline et du glucagon sur le foie, le muscle et le tissu adipeux	15
05	Régulation du métabolisme énergétique pendant la première partie de la grossesse.	22
06	Evolution hormonale au cours de la grossesse.	23
07	Régulation du métabolisme énergétique pendant la deuxième moitié de la grossesse.	24
08	Représentation schématique du protocole expérimental.	31
09	Mécanisme de glycation de l'hémoglobine	34
10	Variation du taux de la glycémie à jeun (g/l) chez les femmes témoins, diabétiques, enceintes et diabétiques enceintes.	47
11	Variation du taux de l'HbA1C(%) chez les femmes témoins, diabétiques, enceintes et diabétiques enceintes.	48

12	Variation du taux des triglycérides (g/l) chez les femmes témoins, diabétiques, enceintes et diabétiques enceintes.	49
13	Variation du taux de HDL (g/l) chez les femmes témoins, diabétiques, enceintes et diabétiques enceintes.	50
14	Variation du taux de LDL (g/l) chez les femmes témoins, diabétiques, enceintes et diabétiques enceintes.	51
15	Variation du taux de l'urée (g/l) chez les femmes témoins, diabétiques, enceintes et diabétiques enceintes.	52
16	Variation du taux de la créatinine (mg/l) chez les femmes témoins, diabétiques, enceintes et diabétiques enceintes.	53
17	Variation du taux du cortisol matinal (8h) ($\mu\text{g}/\text{dl}$) chez les femmes témoins, diabétiques, enceintes et diabétiques enceintes.	54
18	Comparaison du score total des items intra et inter-lots : T ; D ; E ; D.E	56

LISTE DES TABLEAUX

N°	Tableaux	Pages
01	Caractéristiques des différents transporteurs du glucose	11
02	Hormones impliquées dans l'homéostasie glucidique	17
03	Caractéristiques de l'échelle d'évaluation de la dépression d'Hamilton.	40
04	Interprétation du décompte des réponses selon leur couleur	41
05	Les différents types de réactif pour le dosage du cortisol.	41
06	Paramètres statistiques de la description des données pour le lot témoin.	43
07	Paramètres statistiques de la description des données pour le lot D.	44
08	Paramètres statistiques de la description des données pour le lot E.	45
09	Paramètres statistiques de la description des données pour le lot D-E.	46
10	Résultats du décompte des réponses selon leur couleur	55

The page features a decorative graphic on the right side consisting of three blue circles of varying sizes, each with a darker blue center and a lighter blue outer ring. These circles are connected by thin, light blue lines that form a triangular shape. The largest circle is at the top right, a smaller one is in the middle, and another large one is at the bottom right, partially cut off by the edge of the page.

LISTE DES ABREVIATIONS

LISTE DES ABREVIATIONS

HBA1C	Hémoglobine glyquée
HDL	Lipoprotéines de haute densité
ATPase	Adenosine triphosphatase
GK	Glucokinase
LPL	LipoProtéine Lipase
POD	Peroxydase
PH	Pleckstrin homology
LDL	Low density Lipoprotéin
VLDL	Lipoprotéine de très basse densité
CoA	Coenzyme A
HMG	Hydroxy-méthyl-glutaryl
AP	Protéine activée
CHE	Cholestérol Estérase
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
HDRS	Hamilton Rating Scale for Depression.
ACTH	Adrénocorticotrophine Hormone.
EDTA	Acide Ethylène Diamine Tétra-Acétique.
µg	Micro gramme.
µl	Micro litre
OMS	Organisation mondiale de la santé.
SNC	Système nerveux central.
SNA	Système nerveux autonome

SOMMAIRE

INTRODUCTION	01
GENERALITES.....	05
1. Définition du diabète	05
2. Classification – Historique	05
3. Glycerégulation et physiopathologie des états diabétiques	06
4. Physiopathologie	26
5. La dépression	27
MATERIEL ET METHODES.....	30
1. Matériel biologique	30
1.1. Lots expérimentaux	30
1.2. Prélèvement sanguin	30
1.3. Protocole expérimental	31
2. Méthodes	32
2.1. Dosage des paramètres biochimiques.....	32
2.1.1. Dosage de la glycémie	32
2.1.2. Dosage de l'hémoglobine glyquée.....	33
2.1.3. Dosage des triglycérides	36
2.1.4. Dosage du HDL-cholestérol.....	37
2.1.5. Dosage du LDL-cholestérol.....	39
2.1.6. Détermination des teneurs plasmatiques en urée	39
2.1.7. Détermination des teneurs plasmatiques en créatinine	39
2.2. Evaluation de l'intensité de la dépression par l'échelle Hamilton	40
2.2.1. Présentation de l'échelle de dépression d' Hamilton	40
2.2.2. Mode opératoire	40
2.3. Dosage du cortisol	41

2.3.1. Principe du dosage	41
2.3.2. Etapes du dosage	42
2.4. Analyse statistique	42
RESULTATS.....	43
1. Résultats statistiques des 4 lots	43
1.1. Lot témoin.....	43
1.2. Lot diabétique	44
1.3. Lot enceinte	45
1.4. Lot diabétique enceinte	46
2. Représentation graphique et interprétation	47
2.1. Représentation graphique des variables biochimiques.....	47
Glycémie à jeun	
HBA1C	
HDL	
LDL	
Triglycérides	
Urée et créatinine	
2.2. Représentation graphique de la variable hormonale : Cortisol	54
2.3. HRSD score des différents lots expérimentaux.....	55
2.3.1. Interprétation du décompte des réponses	55
2.3.2. Comparaison du score des items chez les différents lots expérimentaux	56
DISCUSSION	58
CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....	76
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	78
ANNEXES	

A decorative graphic on the right side of the page. It features three blue circles of varying sizes, each composed of concentric circles in different shades of blue. Two thin blue lines intersect at the top left, forming a triangular shape that frames the circles. The circles are positioned at the top, middle, and bottom right of the page.

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Le diabète pourrait toucher 350 millions de personnes dans le monde en 2030, selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS).

Cette maladie est en évolution constante en Algérie. Les chiffres relatifs à cette dernière le confirment. 700.000 diabétiques sont recensés dans notre pays, selon les données du ministère de la santé. Les associations nationales de diabétiques avancent un chiffre encore plus alarmant : ils ne sont pas moins de trois millions de diabétiques, soit 12% de la population. Sa prévalence augmente significativement avec l'âge en ce sens qu'elle passe de 0,3% chez la population âgée de moins de 35 ans à 4,1% chez les 35-59 ans pour s'établir à 12,5% chez les personnes âgées de 60 ans et plus. Les sujets de sexe féminin sont plus touchés (2,3% contre 1,9% chez le sexe masculin), alors que la répartition par milieu de résidence montre que cette maladie est plus fréquente en milieu urbain qu'en milieu rural (2,6% contre 1,5%) (World Health Organization, 1999).

L'association diabète et grossesse est une situation gestationnelle fréquente qui constitue un vrai problème de santé publique dans de nombreuses régions à travers le monde. C'est une grossesse à très haut risque en raison de complications maternelles et fœtales qui lui sont inhérentes, et qui peuvent mettre en jeu le pronostic materno-fœtal aussi bien fonctionnel que vital (Crowther et *al.*, 2005).

C'est une entité hétérogène qui englobe le diabète préexistant et celui propre à la grossesse. Le diabète est une anomalie de la tolérance glucidique, qui entraîne une hyperglycémie chronique. Lors de la grossesse, une élévation anormale de la glycémie est pathogène pour l'enfant à naître. Le statut hormonal particulier peut également être néfaste pour la mère, et déséquilibrer un diabète préexistant. Une prise en charge étroite et un suivi rigoureux sont donc indispensables pour limiter les complications de ces grossesses (Brody et *al.*, 2003).

La découverte de l'insuline en 1921 demeure le plus important progrès dans le traitement de la femme enceinte diabétique. Avant la découverte de l'insuline, les grossesses étaient rares chez les femmes diabétiques et s'accompagnaient d'une mortalité maternelle et fœtale élevée. Grâce à l'amélioration des connaissances de la physiopathologie du diabète au cours de la grossesse et au développement des méthodes destinées à prévenir ses complications, la mortalité fœtale et périnatale a chuté de 65% environ avant la découverte de l'insuline à 2 - 5% actuellement (William et *al.*, 1991).

L'existence d'un diabète pré gestationnel comporte des risques multiples : la fréquence des malformations est très augmentée par une hyperglycémie en début de grossesse et ne peut être réduite que par programmation métabolique stricte de la grossesse. Si cet objectif est, en théorie, accessible dans le cas du DT1, il est beaucoup plus difficile de l'obtenir au cours du DT2 qui est souvent méconnu du fait de son caractère asymptomatique. La macrosomie fœtale et les complications néonatales qui lui sont associées sont également étroitement dépendantes de l'hyperglycémie maternelle (Dominique., Jean., Francois, 2005).

Diabète et maladies mentales forment une association fréquente et redoutable puisqu'ils Représentent une grande cause de morbidité. Ils constituent un vrai fardeau pour la société et grèvent les budgets de santé des pays. Les données scientifiques font état des liens étroits entre les 2 affections qui ne sont pas le simple fruit du hasard. La coexistence de ces 2 pathologies chez un sujet rend la prise en charge plus complexe et l'expose à plus de complications, à une moindre qualité de vie et à une diminution de l'espérance de vie (Golden et *al.*, 2008).

La grossesse représente une étape importante du développement psycho-sexuel de la femme, cependant elle ne s'associe pas forcément à une aggravation des troubles psychologiques préexistants.

Elle représente une maturation qui peut réduire ou faire disparaître ses troubles antérieurs.

La grossesse et le post-partum sont des périodes propices au développement de pathologies psychiatriques parce que les modifications psychologiques et somatiques entraînées facilitent des troubles liés à la vulnérabilité de la personne. Ces périodes peuvent réactiver l'angoisse liée aux conflits que peut poser dans l'histoire personnelle et singulière de chaque parturiente, un nouveau lien de filiation .Il peut se déclencher une souffrance avec symptômes névrotiques ou psychotiques. Différents facteurs de risques peuvent individualisés dont le vécu psychologique, le contexte psycho-social, les modifications somatiques et la vulnérabilité individuelle avec les antécédents personnels et familiaux psychiatrique (Lowdermilk et *al.*, 2012).

Parmi les troubles psychiques ; La dépression, également appelée dépression caractérisée, dépression clinique ou dépression majeure. C'est un trouble mental caractérisé par des épisodes de baisse d'humeur (tristesse) accompagnée d'une faible estime de soi et d'une perte de plaisir ou d'intérêt dans des activités habituellement ressenties comme agréables par

l'individu. Cet ensemble de symptômes (syndrome) est individualisé et classifié dans le groupe des troubles de l'humeur dans le manuel diagnostique de l'association américaine de psychiatrie (Apa, 1980).

Les symptômes les plus fréquemment exprimés par les patients dépressifs selon le médecin généraliste qui les reçoit, sont : l'insomnie (31,8%), la fatigue (29,9%), l'anxiété (24,6%). Les autres symptômes sont les pleurs, la tristesse, des troubles somatiques tels que gêne intestinale, anorexie, céphalées (Cremniter et *al.*, 1995). De cette pathologie peuvent découler d'autres problèmes tels que les troubles professionnels ou de couple, marginalisation, anxiété. La dépression est actuellement la 4^{ème} cause mondiale de l'handicap et ce, avant même les maladies cardiaques. Dans les pays développés, elle vient au 2^{ème} rang, juste après les 10 maladies cardiaques ischémiques (infarctus et angor). Elle devance les atteintes cérébrales vasculaires. Les projections sur les années à venir laissent apparaître que vers les années 2020, cette maladie deviendrait la deuxième cause mondiale de l'handicap et occuperait la première place dans les pays émergents (Barbier, 1983).

Une étude menée en 2010 aux USA cherchant à montrer l'utilisation des échelles de dépression dans la pratique courante chez les médecins généralistes objective une utilisation occasionnelle de ces instruments, rarement pour établir le diagnostic de dépression, mais surtout pour imposer le diagnostic aux patients qui refusent de le voir (Baik et *al.*, 2010). En France, d'après les études, les outils de repérage et d'évaluation de la dépression ne seraient connus que par 50% des médecins généralistes. Parmi ceux qui les connaissent, 80% les considèrent comme utiles, mais seulement 19,8% de ceux-ci les utiliseraient (Chabry., Phelippeau, 2005). Pourtant, l'utilisation de ces outils semble présenter un net intérêt : ils aident à la confirmation diagnostique et donc probablement, participent à la diminution du sous diagnostic. Ils permettent aussi de quantifier l'intensité et la sévérité d'un épisode dépressif ce qui est un des facteurs importants pour décider d'un éventuel traitement. Ils permettraient également une évaluation de l'évolution sous traitement (Chabry., Phelippeau, 2005).

L'échelle de dépression d'Hamilton appelée aussi Hamilton Rating Scale for Depression (HDRS) (Hamilton, 1960) est une mesure utilisée intensivement dans la recherche clinique et dans la pratique clinique ordinaire pour l'évaluation des changements dans la gravité de la dépression au fil du temps et l'efficacité du traitement (Zimmerman; Chelminski., Posternak,

2004a., Santen et *al.*, 2008). La HDRS est un instrument d'hétéro-évaluation ; un questionnaire à choix multiples que les cliniciens américains ont mis en place pour mesurer la sévérité de la dépression majeure d'un patient. Dans le premier questionnaire publié en 1960, les 17 questions (items) servaient à établir le score final (HRSD-17). Elle est significative pour un score supérieur 17.

L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (l'axe corticotrope) est particulièrement impliqué dans les réponses de l'organisme face à une situation stressante, définie par Selye, en 1936, comme une « réaction d'alarme », c'est-à-dire une menace de l'homéostasie vis-à-vis de laquelle l'organisme se défend par la mise en jeu de réponses adaptatives comportementales et physiologiques (Duval, 2003., Attal – Jérôme, 2009). Les perturbations de l'axe corticotrope sont sans aucun doute l'anomalie neuroendocrinienne la plus abondamment décrite en psychiatrie, et plus particulièrement au cours des épisodes dépressifs sévères où il a été mis en évidence, par la grande majorité des études, une hypersécrétion du cortisol (Claude., Thurin, 2002). Cette hormone a de nombreux effets sur la plupart des organes ; pour contrôler le métabolisme des protéines ; des graisses et surtout des glucides. Elle intervient surtout dans des réponses adaptatives au stress (Monassier, 2005). Le cortisol entraîne la diminution des lymphocytes circulants, la stimulation de l'érythropoïèse, et l'augmentation des neutrophiles et des plaquettes. Cette diminution fut d'abord attribuée à une suppression immunitaire, mais il a été prouvé que cette diminution est plutôt liée à une redistribution des leucocytes vers la périphérie : les nodules lymphatiques, la peau et la moelle épinière (Cohen., Claman, 1971., Dhabhar; McEven., Spencer, 1997., Fauci, 1975., Fauci., Dale, 1974., Fauci., Dale, 1975., Yu et *al.*, 1974).

Notre objectif principal est de :

- Réaliser une étude descriptive analysant le profil diabétologique dans notre population d'étude, comparativement aux données récentes de la littérature.
- Evaluer les effets d'une grossesse chez la femme diabétique connue.
- Evaluer le degré de dépression selon l'échelle d'Hamilton chez ces patientes. Le but est d'essayer de quantifier l'intensité et la sévérité d'un épisode dépressif.
- Explorer la riposte de l'axe corticotrope via les taux de cortisol.

The image features a decorative graphic on the right side consisting of three blue circles of varying sizes, each with a darker blue center and a lighter blue outer ring. These circles are connected by thin blue lines that form a triangular shape. The circles are positioned in the top right, middle right, and bottom right areas of the page.

GENERALITES

1. Définition

Le diabète sucré est un syndrome de déséquilibre métabolique associé à des épisodes d'hyperglycémie en relation avec un déficit vrai ou relatif en sécrétion d'insuline, et/ou une diminution de son efficacité biologique (Vella., Service., O'Brien, 2003).

2. Classification – Historique

On a traditionnellement classé le diabète selon l'âge du malade lors du diagnostic ou du début des symptômes (« diabète juvénile »). Par la suite, à la fin des années 70, on a employé les termes de diabète insulino-dépendant (type 1) et non-insulino-dépendant (type 2) selon la dépendance d'une prise exogène d'insuline (Hecketsweiler, 2006).

Toutefois, il est clair que cette façon « thérapeutique » de classer le diabète est grossière, puisque le « type 2 » comprend un ensemble de situations cliniques nécessitant l'administration d'insuline. Par ailleurs, avec la mise en évidence d'auto anticorps pouvant avoir un rôle pathogène ou du moins déclenchant dans la maladie (El-Faize, 2006), il semblerait plus logique de classer le diabète selon des critères étiologiques. Selon l'étiologie et la physiopathologie, quatre grands groupes de diabète sont distingués selon la dernière révision de la classification du diabète en 1997 (Sqalli Houssaini, 2010):

- **le diabète de type 1** (anciennement insulino-dépendant), sa pathogénie est caractérisée initialement par une carence absolue en insuline, dont la cause est une destruction d'origine auto-immune ou d'origine inconnue plus ou moins brutale des cellules bêta de Langerhans. Il touche le sujet jeune. L'étiologie des diabètes de type 1 comprend des facteurs génétiques, mais aussi environnementaux et auto-immuns.

Un ou plusieurs anticorps sont présents dans 85 à 90 % des cas (Jordan., Audra., Putet, 2007) entre autres des anticorps anti-îlots de Langerhans et anti-insuline. D'autres pathologies auto-immunes peuvent être associées. Dans quelques cas, aucune étiologie n'est retrouvée (diabète idiopathique).

- **le diabète de type 2** (non-insulino-dépendant), caractérisé par une résistance à l'insuline et/ou une réponse compensatoire inadéquate de sécrétion d'insuline. Il est lié à des facteurs génétiques et environnementaux. Son incidence augmente avec l'âge, les femmes atteintes étant souvent obèses et plus âgées que dans le type 1 (Jordan., Audra., Putet, 2007).

- **le diabète gestationnel (DG)** est un trouble de la tolérance glucidique de gravité variable apparu ou découvert pendant la grossesse, quel que soit le traitement nécessaire, et quelle que soit l'évolution après l'accouchement (Jordan., Audra., Putet, 2007., Collège national des gynécologues et obstétriciens français et Société francophone du diabète, 2010).

Cette définition n'exclut pas les diabètes préexistant à la grossesse jusque-là méconnus. Elle englobe en fait deux entités différentes qu'il convient de distinguer (Collège national des gynécologues et obstétriciens français et Société francophone du diabète, 2010) :

- 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, en post-partum.

Le diabète gestationnel peut à long terme être suivi d'un diabète permanent.

- autres types de diabètes : secondaires à certains médicaments, syndromes endocriniens ou pancréatiques exocrines (El-Faize, 2006).

3. Glycorégulation et physiopathologie des états diabétiques

3.1. Glycorégulation chez le sujet sain

➤ Introduction

Le glucose est un substrat énergétique essentiel: c'est le "carburant" des cellules. Sa dégradation fournit de l'énergie sous forme d'adénosine Triphosphate (ATP).

Les deux sources de glucose sont les glucides alimentaires et la production endogène, principalement hépatique.

Grace à un système de régulation comparable à une balance, la glycémie (Concentration du glucose dans le sang) varie peu au cours de la journée, même après les repas. On parle d'homéostasie glucidique. L'état d'équilibre est atteint lorsque les apports de glucose dans la circulation sanguine sont contrebalancés par le captage du glucose sanguin par les tissus utilisateurs de ce substrat. En cas de déséquilibre, la glycémie augmente ou diminue.

Chez le sujet sain à jeun, la glycémie est comprise entre 3,89 mmol/L (0,70 g/L) et 6,11 mmol/L (1,10 g/L).

➤ **Métabolisme du glucose**

❖ **Sources de glucose**

🍴 **Glucides alimentaires**

Les glucides sont des molécules organiques composées de carbone, d'oxygène et d'hydrogène. Ils étaient appelés hydrates de carbone. Leur formule chimique de base est $C_n(H_2O)_n$.

Généralement, les glucides sont classés selon leur degré de polymérisation en 4 catégories : les monosaccharides, les disaccharides, les oligosaccharides et les polysaccharides.

- Les monosaccharides sont les sucres les plus simples. On les subdivise en trioses, tetroses, pentoses, hexoses... selon la longueur de la chaîne carbonée. Le glucose, le galactose et le fructose sont des Hexoses de même formule $C_6H_{12}O_6$. Les deux premiers sont des Isomères, ils possèdent une fonction aldéhydique. Le dernier possède une Fonction cétonique. Le glucose et le fructose sont présents dans les fruits et le miel. L'hydrolyse du lactose (disaccharide) contenu dans les produits lactés et le lait est la principale source de galactose.

- Les disaccharides sont des glucides complexes, formes de deux molécules de monosaccharides identiques ou non. Parmi eux, on retrouve le saccharose, composé d'une molécule de glucose et d'une molécule de fructose, le maltose (glucose + glucose) et le lactose (glucose + galactose). Le saccharose est présent dans les sucres de canne et de betterave, le sorgho et l'ananas.

- Les oligosaccharides renferment entre 3 et 10 molécules de monosaccharides.

- Les polysaccharides sont composés de plus de 10 molécules de Monosaccharides. Parmi eux, on retrouve les amidons, les dextrines et le Glycogène. L'amidon est un homopolymère de glucose. Les deux constituants de l'amidon sont l'amylose et l'amylopectine, qui sont Formes de 24 à 30 résidus de glucose. Les aliments riches en amidon Sont les céréales, les légumes et les pommes de terre. Les dextrines sont Produites lors de l'hydrolyse partielle de l'amidon (Murray et *al.*, 1995).

La digestion des glucides alimentaires est une suite de réactions enzymatiques dont le but est d'obtenir des molécules les plus simples possible. Comme les polyosides ne peuvent pas être absorbés tels quels au niveau de l'intestin, ils doivent être hydrolysés. Seuls les oses tels que

le glucose, le galactose, le fructose et le sorbitol sont absorbables par la muqueuse intestinale (Perlemuter., Selam., Collin De L'hortet, 2003).

Ainsi, après un repas, les glucides contenus dans l'alimentation subissent une hydrolyse au niveau du tube digestif. La première étape, la digestion salivaire, s'effectue grâce à une enzyme : l'amylase. Elle hydrolyse les longues chaînes d'amidon en polysaccharides plus petits et en disaccharides. La deuxième étape, la digestion intestinale, se déroule dans le jejuno-ileon puis dans l'intestin grêle. Elle aboutit à la formation de monosaccharides. De nombreuses enzymes telles que l'amylase, la maltase, la saccharase, la lactase et l'isomaltase sont impliquées (Perlemuter., Selam., Collin De L'hortet, 2003). Par exemple, la maltase hydrolyse le maltose en deux molécules de glucose. Le lactose, sous l'action de la lactase, donnera une molécule de glucose et une molécule de galactose, elle-même convertie en glucose dans le foie (Delarue., Laville., Romon, 2004). Le glucose est ensuite libéré dans la circulation sanguine: la glycémie augmente. On parle d'hyperglycémie postprandiale.

Production systémique de glucose

La seconde source de glucose est la production endogène. Elle est primordiale, notamment en période de jeûne: elle permet de maintenir la glycémie dans des valeurs normales.

Seuls le foie, les reins et l'intestin sont capables de produire du glucose. Ils possèdent dans leurs tissus une enzyme spécifique, la glucose-6-phosphatase, qui permet l'hydrolyse du glucose-6-phosphate (forme d'utilisation du glucose par la cellule) en glucose. Le glucose est libéré dans la circulation sanguine et utilisé par d'autres tissus (Grimaldi et *al.*, 2005).

● Le foie

C'est l'organe qui contribue de façon majoritaire à la production de glucose. Il possède la particularité de pouvoir stocker le glucose en excès sous forme de glycogène (polymère de glucose), et de l'hydrolyser en cas de besoin. Le foie constitue donc des réserves énergétiques, disponibles à tout moment.

Deux voies métaboliques (Fig. 1) participent de façon équivalente à la Production hépatique du glucose:

- la glycogénolyse, voie de dégradation du glycogène en glucose ;
- la néoglucogénèse, voie de synthèse du glucose à partir de composés non glucidiques : acides amines glucoformateurs (asparagine, aspartate, glutamine, proline, arginine, histidine, etc.), glycérol (issu des triglycérides) et lactate (Murray et *al.*, 1995).

Lors d'un jeûne, la glycogénolyse permet de libérer du glucose stocké sous forme de glycogène. Mais, au fur et à mesure, les réserves en glycogène s'épuisent: la glycogénolyse devient impossible. L'unique voie de production du glucose est alors la néoglucogenèse. C'est la seule capable de fournir à l'organisme du glucose lorsque l'apport alimentaire glucidique est insuffisant (Murray et *al.*, 1995).

Après une nuit de jeûne, la néoglucogenèse représente 30 à 50% de la production de glucose. Ce pourcentage augmente avec la durée du jeûne.

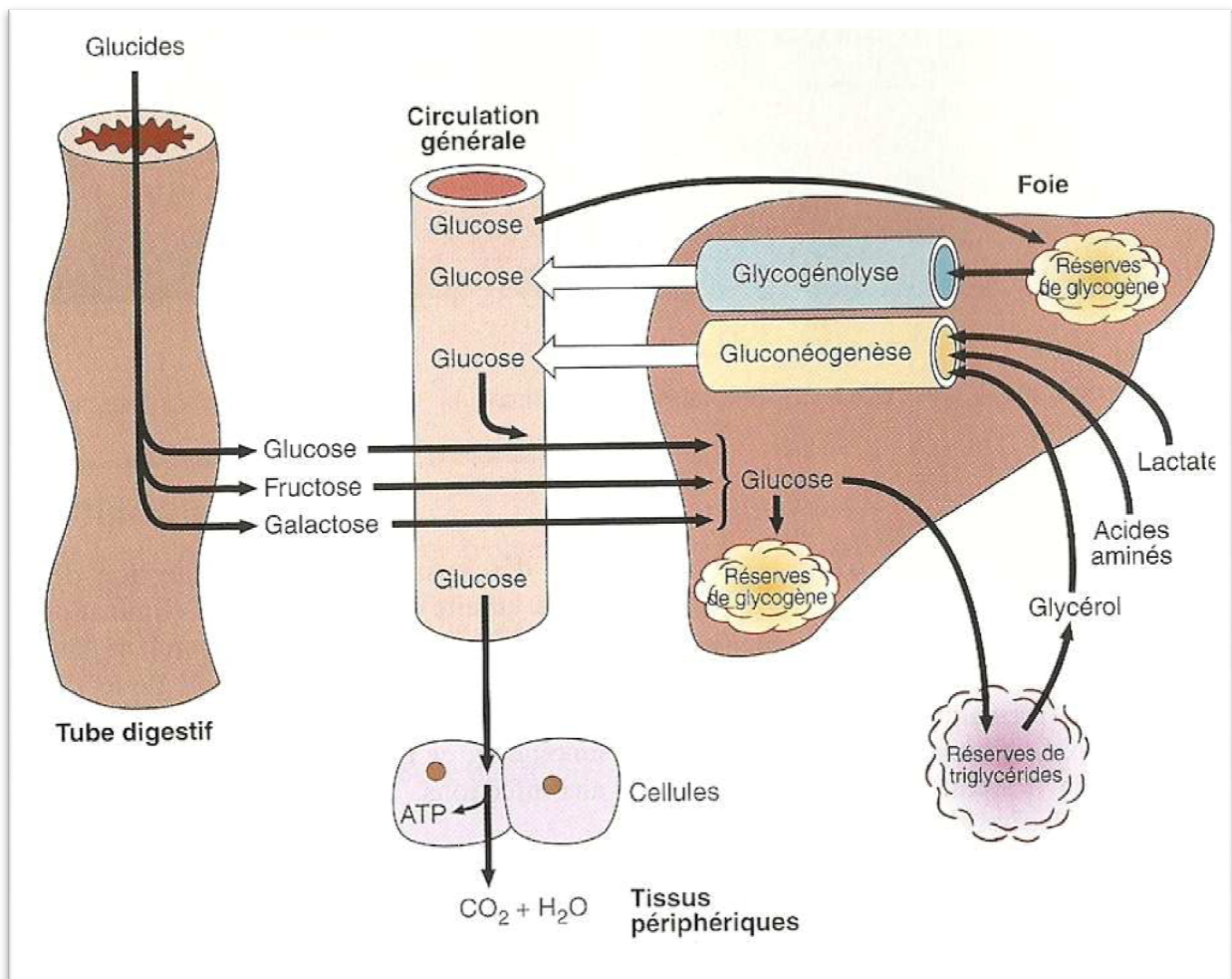


Figure 1: Homéostasie glucidique
(Vaubourdolle, 2004)

La production hépatique de glucose n'est pas constante. Le foie est capable d'adapter sa production en fonction de la glycémie, et donc des besoins de l'organisme. On parle d'autorégulation hépatique. Ainsi, lorsque la glycémie est trop élevée, la production hépatique

de glucose est réduite. Après absorption de 100 g de glucose, elle diminue de 60% dans les 3 heures (Grimaldi et *al.*, 2005).

En revanche, lorsque les apports glucidiques alimentaires sont insuffisants, le foie augmente sa production pour apporter à l'organisme le glucose endogène nécessaire à son fonctionnement. Après une nuit de jeûne, il produit à lui seul 60 à 80% du glucose (Seematter., Chiolero., Tappy, 2009).

- Le rein

Le rein contribue à la production de glucose par néoglucogénèse. C'est la seule voie métabolique possible pour cet organe car il ne possède pas de réserves de glycogène. En période de jeûne, il fournit 25% du glucose libéré dans la circulation (Grimaldi, 2009).

- L'intestin

Depuis de nombreuses années, seuls le foie et le rein étaient considérés

comme capables de produire du glucose. Récemment, des études ont montrés que, dans certaines conditions, l'intestin grêle exprimait la glucose-6-phosphatase (qui permet l'hydrolyse du glucose-6-phosphate en glucose), et les enzymes de la néoglucogénèse. C'est le cas lors d'un jeûne prolongé. Chez le rongeur, la production intestinale de glucose représente 20 à 25% de la production endogène de glucose dans cette situation (Grimaldi, 2009).

- Le muscle

Le muscle, quant à lui, possède un statut particulier. Au repos, il constitue des réserves de glucose sous forme de glycogène. Mais ces réserves ne pourront pas profiter aux autres organes: les muscles stockent le glucose pour leur propre usage. En effet, comme ils ne possèdent pas de glucose-6-phosphatase, le glucose stocké ne peut pas être libéré dans la circulation sanguine (Hecketsweiler., Philippe, 2004).

Lors d'un exercice physique, la glycogénolyse intramusculaire dégrade le

Glycogène en glucose-1-phosphate, lequel est converti en glucose-6-

Phosphate. La glycolyse musculaire permet ensuite de dégrader le glucose-6-phosphate et de produire de l'énergie sous forme d'ATP.

❖ **Transport du glucose dans les tissus**

Le transport du glucose de l'extérieur des cellules vers le milieu cytoplasmique s'effectue grâce à des transporteurs du glucose (Tab. 1), appelés GLUT (*Glucose Transporter*). Ce sont des protéines transmembranaires. Leur expression est variable selon les tissus.

La quantité de glucose transportée dans une cellule dépend de deux facteurs

- le nombre de transporteurs présents à la surface de la cellule.
- le Km du transporteur, ou constante de Michaelis, qui définit la manière

Dont le transport de glucose varie selon la concentration de glucose dans

Le milieu.

Tableau 1: Caractéristiques des différents transporteurs du glucose
(Seematter, 2009., Grimaldi, 2009)

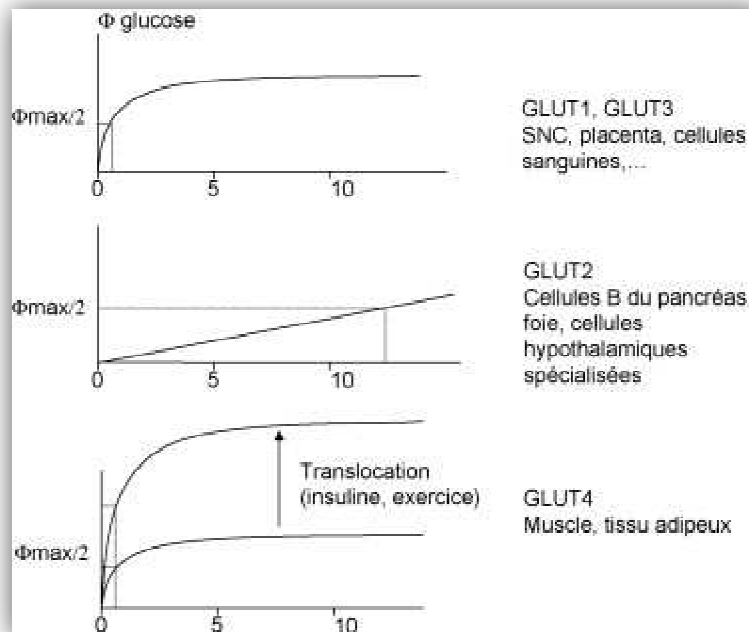
Nom du transporteur	Distribution tissulaire	Km	Affinité du transporteur pour le glucose
GLUT-1	Erythrocytes, placenta, cerveau	1 mmol/L	Elevée
GLUT-2	Foie, rein, intestin, cellules β -pancréatiques	20 mmol/L	Faible
GLUT-3	Cerveau	1,6 mmol/L	Très élevée
GLUT-4	Tissus insulinosensibles : muscle squelettique, tissu adipeux	5 mmol/L	Elevée

Lorsque le Km est faible, l'affinité du transporteur pour le glucose est grande, ce qui signifie que le débit de glucose est indépendant de la concentration extracellulaire de glucose. La quantité de glucose transportée dans la cellule sera toujours identique, quelle que soit la glycémie.

En revanche, lorsque le Km est élevé, l'affinité du transporteur pour le glucose est faible. Dans ce cas là, le débit de glucose est dépendant de la valeur de la glycémie extracellulaire. Il augmente proportionnellement au taux de glucose.

GLUT-3 et GLUT-1 sont exprimés dans le cerveau, les érythrocytes, les tissus fœtaux et le placenta. GLUT-3 possède un Km faible (1,6 mmol/L), donc le débit de glucose est

relativement indépendant de la concentration extracellulaire de glucose. Le transport du glucose dans les cellules exprimant GLUT-3 sera donc optimal quelles que soient les valeurs glycémiques (Fig. 2).



En abscisse: glycémie (en mmol/L)

En ordonnée: quantité de glucose transportée dans le muscle.

Figure 2: Effet des transporteurs de glucose GLUT-1, GLUT-2 et GLUT-4 sur le transport du glucose dans le muscle en fonction de la glycémie (Seematter, 2009)

GLUT-2 est exprimé dans les cellules β du pancréas (responsables de la sécrétion d'insuline), dans certaines cellules hypothalamiques impliquées dans la régulation de la glycémie, dans le foie, la muqueuse de l'intestin grêle et dans les cellules tubulaires rénales. Contrairement à GLUT-3 et GLUT-1, ce transporteur possède un K_m élevé (20 mmol/L). L'entrée de glucose dans la cellule est directement proportionnelle à la concentration extracellulaire de glucose (Fig. 4). Lorsque la glycémie s'élève, le débit de glucose augmente.

Comme les cellules beta du pancréas possèdent ce type de transporteur, la sécrétion d'insuline est directement proportionnelle à la glycémie.

GLUT-4 est exprimé dans le muscle squelettique, dans le tissu adipeux, et dans certaines cellules du système nerveux central. Le K_m est de 5 mmol/L. C'est un transporteur particulier car, dans les cellules au repos, il est associé à la membrane de vésicules intra-cytoplasmiques:

il est donc inactif. En revanche, lorsque les cellules sont stimulées par l'insuline, un phénomène de translocation entraîne la fusion des vésicules intracellulaires avec la membrane plasmique (Fig. 3). Le nombre de transporteurs à la surface membranaire augmente: le débit de glucose augmente.

Les cellules du tissu adipeux et des muscles squelettiques possèdent donc un métabolisme du glucose particulier, dépendant de l'insuline. On parle de tissus « insulinosensibles » (Seematter., Chiolero., Tappy, 2009).

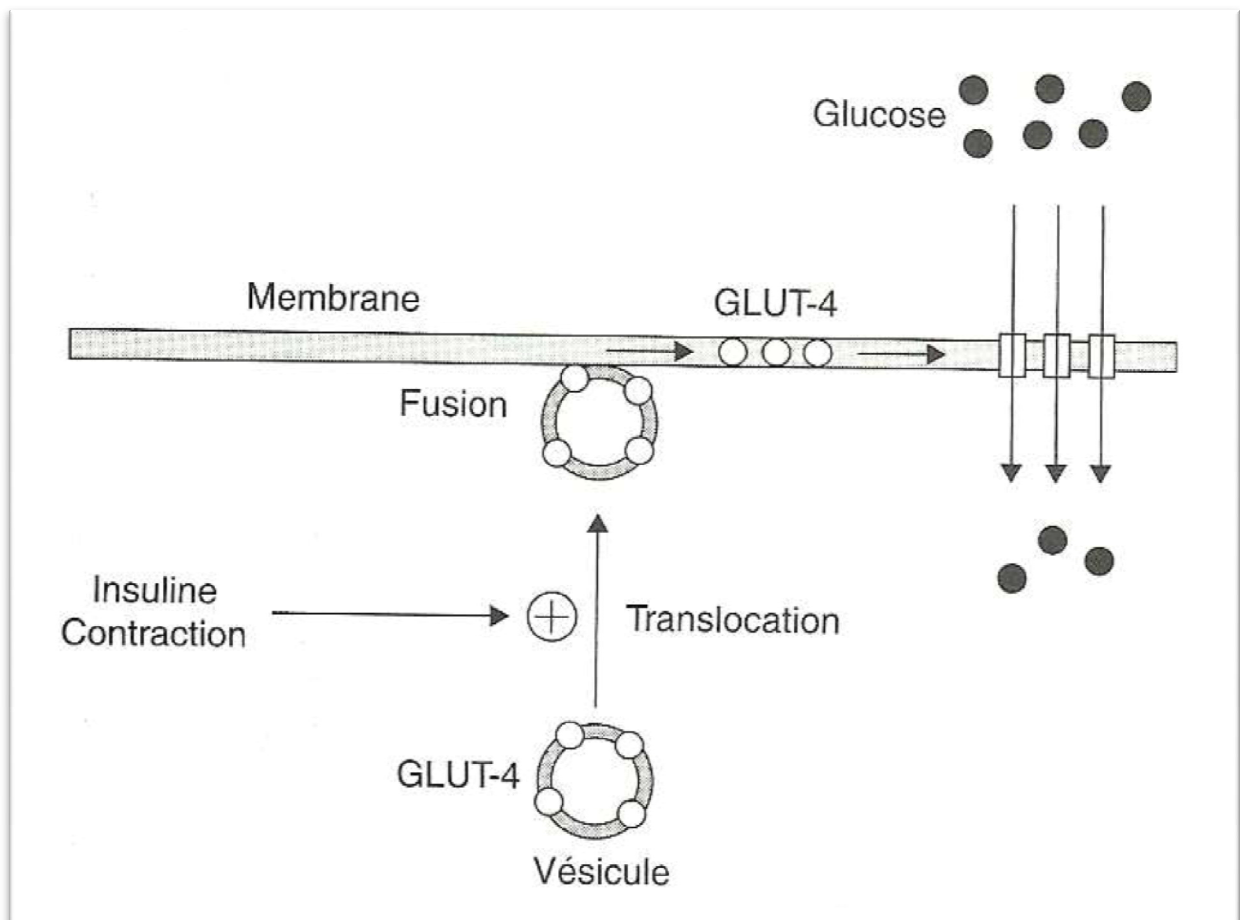


Figure 3: Transport du glucose dans les tissus insulinosensibles (Grimaldi, 2009)

❖ Utilisation du glucose

Selon le type de transporteur, on distingue deux voies différentes d'utilisation du glucose :

- l'utilisation médiée par l'insuline dans les tissus insulinosensibles (10 à 20%).
- l'utilisation non médiée par l'insuline dans les tissus insulinoindépendants (80 à 90%).

A jeun, il y a une utilisation constante de glucose par certains organes ou tissus. La plupart sont insulino-indépendants, comme le cerveau.

Par exemple, le matin à jeun:

- 50% du glucose hépatique produit est utilisé par le cerveau ;
- 15% par les muscles squelettiques ;
- 15% par les tissus de la région splanchnique;
- 10% par les reins ;
- 10% par les érythrocytes.

En revanche, en période post-prandiale, l'utilisation du glucose augmente principalement dans les tissus insulinosensibles (Grimaldi, 2009).

Le cerveau et les globules rouges sont dépendants du glucose. Dans les circonstances physiologiques normales, ils utilisent 100 mg de glucose par minute, soit 140 à 150 g par jour. Ce chiffre correspond à la moitié des glucides compris dans une alimentation de 2200 kcal par jour avec 50% de sucres. La capture du glucose par le cerveau est indépendante de la glycémie, sauf en cas d'hypoglycémie. Pour maintenir un métabolisme neuronal normal, les concentrations en glucose doivent être supérieures à 3,6 mmol/L (0,65 g/L). En dessous de cette limite, il existe une neuroglycopenie, communément appelée hypoglycémie. C'est une situation vitale, face à laquelle l'organisme réagit en libérant les hormones de contre-régulation (Avignon., Monnier, 1999).

➤ Les hormones de la régulation glycémique

Le métabolisme du glucose est contrôlé par plusieurs hormones (Tab. 2). Au cours de la journée, la glycémie est maintenue grâce à un équilibre entre la sécrétion de l'insuline d'une part, et des hormones cataboliques, aussi appelées hormones de « contre-régulation » (glucagon, adrénaline, cortisol, hormone de croissance) d'autre part.

❖ Insuline

L'insuline joue un rôle majeur dans le maintien de l'homéostasie glucidique.

Cette hormone est produite par les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas, en réponse à une élévation de la concentration en glucose sanguin.

Elle est hypoglycémisante.

L'insuline est synthétisée sous forme d'une pro-hormone, la pro-insuline, qui sera clivée puis sécrétée sous forme d'insuline et de peptide C.

Elle agit sur le foie et les tissus périphériques :

- elle inhibe la production hépatique de glucose en inhibant la glycogénolyse et la néoglucogénèse (Fig. 4) ;
- elle stimule le transport, l'oxydation et le stockage du glucose dans les tissus insulinosensibles (muscle strie squelettique et tissu adipeux) ;
- elle permet la mise en réserve des nutriments : le glucose est stocké dans le foie sous forme de glycogène, les lipides dans les adipocytes (Inhibition de la lipolyse), les acides aminés dans les muscles (Lansac., Magnin, 2008).

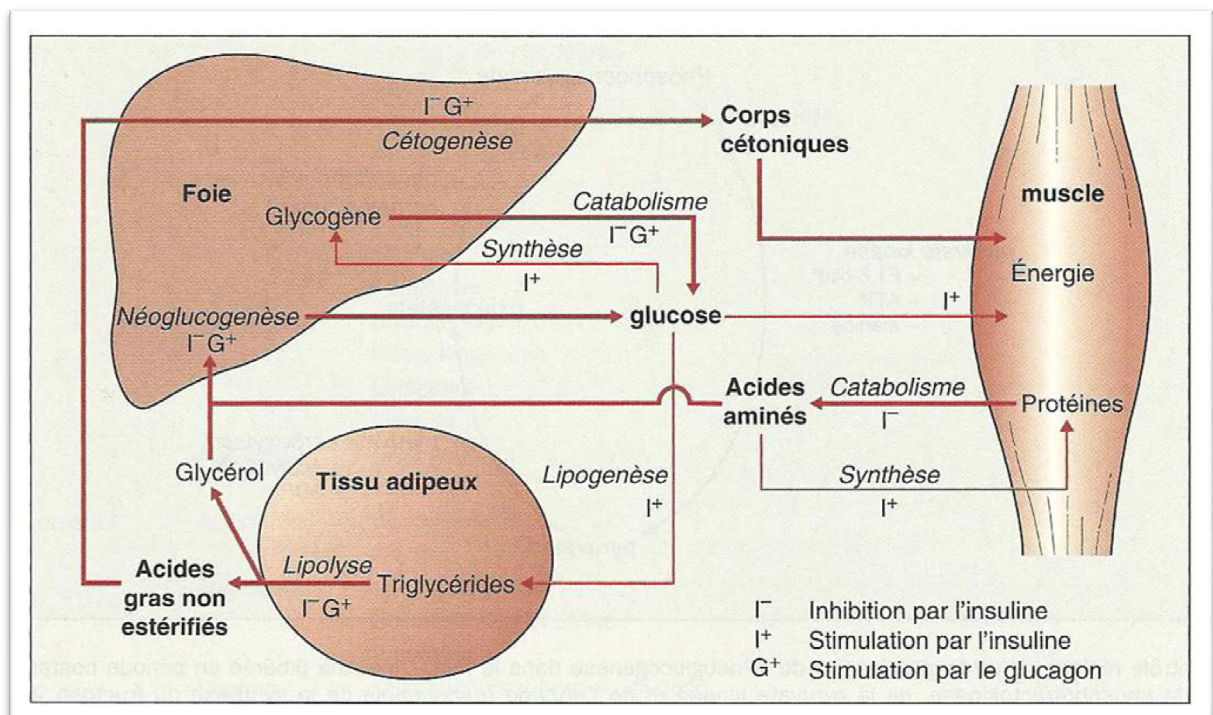


Figure 4: Effets de l'insuline et du glucagon sur le foie, le muscle et le tissu adipeux

(Marshall, 2005)

Au niveau du foie, l'insuline stimule la conversion de glucose en acides gras (Lipogenèse de novo).

Chez un individu, la glycémie reste relativement stable au cours de la journée, mais l'insulinémie peut varier d'un facteur 10 (Seematter., Chiolero., Tappy, 2009).

L'effet de l'insuline est contrecarré par les hormones régulatrices : le glucagon et les catécholamines. Elles sont secrétées lors d'un état de stress, de jeûne ou d'hypoglycémie.

❖ Glucagon

Le glucagon est une hormone hyperglycémisante produite par les cellules α des îlots de Langerhans du pancréas. C'est l'hormone du jeûne.

Il agit au niveau du foie, via la veine porte, et stimule la phosphorylase, enzyme responsable de la glycogénolyse. Il est donc capable de mobiliser rapidement les sources énergétiques glucidiques en libérant le glucose stocké sous forme de glycogène dans le foie (Fig. 4). En revanche, il n'exerce aucune action sur la phosphorylase musculaire.

Le glucagon favorise la néoglucogenèse à partir des acides aminés et du lactate, et stimule la lipolyse.

Sa sécrétion est stimulée par l'hypoglycémie, les acides aminés (arginine, alanine, repas protéiques) et l'exercice physique. Elle diminue sous l'effet d'une hyperglycémie (Seematter., Chiolero., Tappy, 2009., Murray *et al.*, 1995).

❖ Adrénaline

L'adrénaline agit de la même manière que le glucagon sur le foie. Elle assure la mobilisation quasi immédiate du glucose hépatique. C'est une hormone de l'urgence. La sécrétion d'adrénaline est stimulée par l'hypoglycémie (Perlemuter., Selam., Collin De L'hortet, 2003). Cette hormone permet la libération des substrats de la néoglucogenèse, et inhibe l'utilisation du glucose en périphérie via les récepteurs β -adrénergiques. Elle stimule la lipolyse dans le tissu adipeux, ce qui augmente la quantité d'acides gras circulants et favorise l'oxydation des lipides, épargnant ainsi l'oxydation des glucides. Par ailleurs, elle inhibe la sécrétion d'insuline via les récepteurs α -Adrénériques.

❖ Cortisol

Le cortisol est une hormone dont l'action hyperglycémisante est progressive. Sa sécrétion par la corticosurrénale dépend de l'ACTH hypophysaire.

Le cortisol stimule la néoglucogenèse hépatique. Par ailleurs, il exerce un effet antagoniste de l'insuline sur le muscle et le tissu adipeux, en diminuant le nombre de récepteurs de l'insuline, leur affinité pour l'hormone, et ses effets intracellulaires post-récepteurs. Le glucagon inhibe ainsi l'action cellulaire de l'insuline, et provoque une hyperglycémie modérée. De plus, il exerce un effet lipolytique et protéolytique (Perlemuter., Selam., Collin De L'hortet, 2003).








❖ Hormone de croissance

L'hormone de croissance, ou somathormone, est sécrétée par l'antéhypophyse.

Le stimulus de la sécrétion de cette hormone est l'hypoglycémie.

Elle va inhiber l'utilisation du glucose par le muscle et le tissu adipeux, et augmenter la production hépatique de glucose (Seematter., Chiolero., Tappy, 2009).

Tableau 2: Hormones impliquées dans l'homéostasie glucidique
(Marshall, 2005)

Hormones		Actions principales	Sites d'action
Insuline	 Stimule	Captation cellulaire du glucose Synthèse du glycogène Synthèse protéique Synthèse des AG et des TG	Tissu adipeux, muscle sq. Foie, muscle sq. Foie, muscle sq. Foie, tissu adipeux
	 Inhibe	Neoglucogenese Glycogenolyse Cetogenese Lipolyse Proteolyse	Foie Foie, muscle sq. Foie Tissu adipeux Muscle sq.
Glucagon		Glycogénolyse Néoglucogénèse Cétogénèse Lipolyse	Foie Foie Foie Tissu adipeux
Adrénaline		Glycogénolyse	Foie, muscle sq.
		Lipolyse	Tissu adipeux
Hormone de croissance		Glycogénolyse	Foie
		Lipolyse	Tissu adipeux
Cortisol		Néoglucogénèse Synthèse du glycogène Protéolyse	Foie Foie Muscle sq.
		Utilisation tissulaire du glucose	Foie, muscle sq., tissu adipeux

3.2 GLYCOREGULATION CHEZ LA FEMME ENCEINTE

➤ **Les variations hormonales chez la femme enceinte**

❖ **La grossesse : un statut hormonal particulier**

La grossesse est une période de bouleversement hormonal.

Le placenta, interface entre le fœtus et la mère, possède une fonction endocrinienne: il secrète des hormones stéroïdes et polypeptidiques qui assurent le maintien de la grossesse, la croissance et le développement fœtal.

Les hormones placentaires participent également au déclenchement du travail de l'accouchement (Lansac., Magnin, 2008).

● **Les hormones stéroïdes**

Des la sixième semaine de grossesse, le placenta humain secrète une importante quantité d'hormones stéroïdes: des œstrogènes (œstradiol, oestriol et œstrone) et de la progestérone. Ces hormones agissent principalement au niveau du myometre.

La progestérone possède une action myorelaxante sur le muscle utérin, indispensable au bon déroulement de la grossesse (Tsatsaris et *al.*, 2010). Elle intervient aussi dans l'établissement et le maintien de la gestation. Pendant les six premières semaines de grossesse, elle est produite par le corps jaune gravidique. Ensuite, la production placentaire prend le relais. La concentration sanguine en progestérone s'élève à partir du 65eme jour de grossesse et atteint un maximum vers la 32eme semaine de grossesse (Lansac., Magnin, 2008).

Il faut toutefois préciser que le placenta est un organe endocrinien incomplet.

Il n'est pas capable de synthétiser la molécule de base des hormones stéroïdes: le cholestérol. Par conséquent, il utilise le cholestérol d'origine maternelle ou fœtale (Tsatsaris et *al.*, 2010). Il possède une aromatasase qui lui permet de transformer les androgènes fœtaux en œstrogènes (Lansac., Magnin, 2008).

Les œstrogènes, et principalement l'œstradiol, sont essentiels pour le maintien de la gestation et le développement fœtal. Leur concentration augmente à partir du 35eme jour de grossesse (Lansac., Magnin, 2008).

• Les hormones polypeptidiques

L'hormone gonadotrophine chorionique (hCG) est l'hormone de la grossesse humaine. Secrétée dès la fécondation, elle permet l'établissement et le bon déroulement de la grossesse. C'est une glycoprotéine composée de deux sous-unités:

Une sous-unité α , commune aux hormones glyco protéiques, et une sous-unité β . C'est le dosage de la sous-unité β qui est actuellement utilisé pour le diagnostic de la grossesse. La concentration d'hCG augmente progressivement, atteint un pic vers la 10ème semaine, puis diminue au 3ème mois pour se maintenir en plateau jusqu'à l'accouchement (Tsatsaris et *al.*, 2010).

Elle assure le maintien du corps jaune: elle permet la transformation du corps jaune cyclique en corps jaune gravidique. De plus, elle possède un effet sur les gonades embryonnaires: elle stimule la sécrétion précoce de testostérone par les cellules intersticielles du testicule fœtal. Enfin, elle stimule certains processus métaboliques placentaires, et notamment la production d'œstrogènes à partir des androgènes (Lansac., Magnin, 2008).

L'hormone lactogène placentaire (hLP), ou hormone chorionique somatotrope (hCS), est sécrétée par le syncytiotrophoblaste dès la sixième semaine de grossesse. Cette sécrétion augmente jusqu'au 9ème mois. Son rôle physiologique est flou. Comme elle possède une structure voisine de la prolactine, on lui prête des effets analogues: luteotrophique, lactogénique et mammothrophique. Cependant, le rôle de l'hLP dans l'établissement de la sécrétion lactée semble mineur par rapport à la prolactine (Cedard, 1991).

La gestation est maintenue, à tour de rôle, par le couple œstrogène/progestérone pendant la première moitié de la grossesse, puis par l'hLP à partir de la 22ème SA. Or, ces trois hormones stimulent la nutrition et le développement des cellules beta des îlots de Langerhans : elles sont insulinosécrétrices. Ainsi, les hormones indispensables au bon déroulement de la grossesse bouleversent les mécanismes de régulation glycémique (Lansac., Magnin, 2008).

❖ Rôle des hormones dans la régulation glycémique

La progestérone exerce un effet direct sur le métabolisme glucidique : elle stimule la sécrétion d'insuline. Chez le rat, la réponse insulino-sécrétoire au glucose augmente de 40 à 60% sous l'influence de la progestérone. Elle n'entraîne pas d'altération de la tolérance glucidique. Par ailleurs, elle diminue le transport du glucose (Vambergue et *al.*, 2002).

Les œstrogènes sont également insulinosécréteurs. Chez des rats traités par ces hormones, on observe une diminution de la glycémie et une augmentation de l'insulinémie après injection de glucose par voie intraveineuse. Le taux d'insuline dans le sang est multiplié par deux (Vambergue et *al.*, 2002).

L'hLP joue un rôle majeur dans le développement de l'insulinorésistance au cours de la grossesse. Elle entraîne une diminution de la capacité des cellules à utiliser le glucose alors même qu'elles sont stimulées par l'insuline. Par exemple, chez une personne ayant reçu une perfusion d'hLP pendant 12 heures, on observe une élévation de l'insulinémie et de la glycémie après une hyperglycémie provoquée orale (HGPO). Ainsi, malgré l'importante sécrétion d'insuline, la glycémie ne diminue pas. Sur des cellules adipocytaires de rat mises au contact d'hLP, on observe une diminution du transport du glucose (Vambergue et *al.*, 2002).

Cette hormone pourrait jouer un rôle dans le maintien d'un apport glucose au fœtus lors d'une jeûne maternelle prolonge (Evain-Brion, 2002).

➤ **Modifications du métabolisme glucidique chez la femme enceinte**

La grossesse correspond à une situation d'accélération métabolique. Dès l'implantation du trophoblaste, la production d'hormones modifie le métabolisme des nutriments pour apporter en priorité au fœtus les produits métaboliques nécessaires à sa croissance (Vambergue et *al.*, 2002).

Le glucose passe librement la barrière placentaire, selon un gradient de concentration.

En revanche, les hormones (notamment l'insuline) ne passent pas cette barrière.

❖ **Premier trimestre de grossesse**

Le premier trimestre de la grossesse est une phase anabolique (Fig. 5). Les bouleversements métaboliques et hormonaux favorisent la mise en réserve des nutriments. Les hormones stéroïdes stimulent la sécrétion d'insuline en période post-prandiale, ce qui entraîne le stockage du glucose en glycogène, et des lipides en graisses. Comme le fœtus puise en permanence dans les réserves maternelles, il y a un risque accru d'hypoglycémies entre les repas. Ainsi, en période inter-prandiale, le glucose précédemment mis en réserve est libéré dans le sang.

En tout début de grossesse, la tolérance au glucose est identique à celle de la femme non enceinte. L'insulinosensibilité du muscle et du tissu adipeux est légèrement augmentée : le glucose est plus rapidement utilisé par ces tissus lorsque l'insulinémie augmente (Lansac., Magnin, 2008). La production hépatique de glucose est inchangée.

En revanche, au cours du premier trimestre de grossesse, l'augmentation de la sensibilité à l'insuline est beaucoup plus marquée. La glycémie diminue rapidement sous l'influence de l'insuline.

La glycémie maternelle à jeun diminue de 10 à 15% par rapport à la glycémie observée en dehors de la grossesse (Galtier., Brunet., Bringer, 2010).

Par ailleurs, il y a une augmentation de la sécrétion d'insuline en réponse à une hyperglycémie. On parle d'hyperinsulinisme. Par exemple, après ingestion d'une charge orale de glucose, la première phase de sécrétion d'insuline (soit environ 5 minutes après l'ingestion) est augmentée de 20%. La seconde phase de sécrétion insulinaire, entre 5 et 60 minutes après l'ingestion, n'est pas modifiée (Lansac., Magnin, 2008).

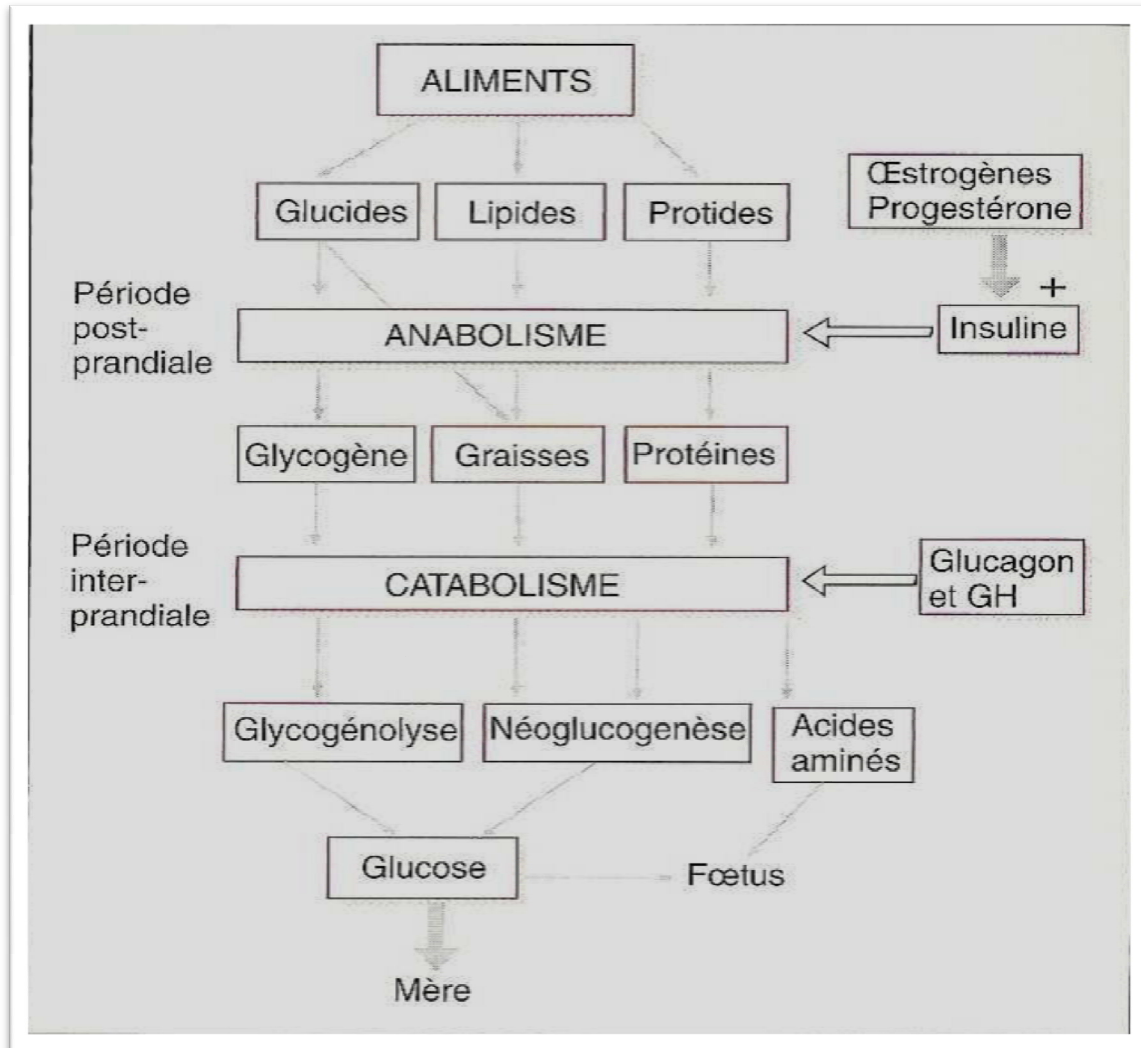


Figure 5 : Régulation du métabolisme énergétique pendant la première partie de la grossesse. (Lansac, 2008)

Le premier trimestre de grossesse est donc caractérisé par une augmentation de l'insulinémie et de l'insulinosensibilité (Fig. 6). L'hyperinsulinisme favorise l'anabolisme et le stockage maternel des nutriments. Le risque hypoglycémique est accru, surtout la nuit et au réveil.

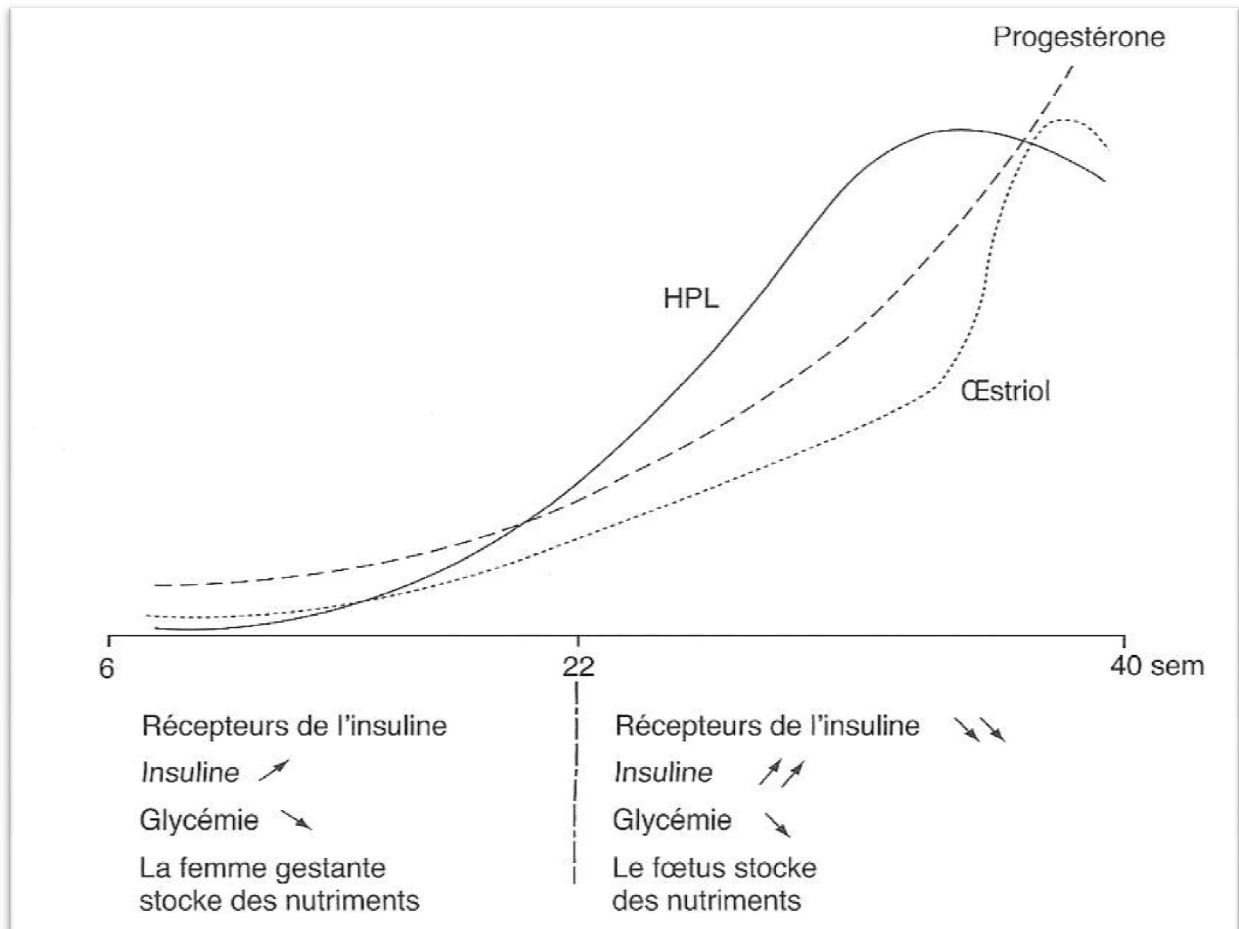


Figure 6: Evolution hormonale au cours de la grossesse.
(Lansac, 2008)

❖ Deuxième et troisième trimestres de grossesse

La seconde partie de la grossesse est une phase catabolique. Le but est d'assurer le flux énergétique nécessaire à la croissance du fœtus (Fig. 7).

L'hLP stimule, par l'intermédiaire du glucagon et de l'hormone de croissance, le catabolisme des nutriments. Ainsi, le glucose et les acides aminés sont redistribués en priorité vers le fœtus: on parle de catabolisme privilégié.

Parallèlement, l'hLP stimule la sécrétion d'insuline, mais inhibe son activité en période post-prandiale: l'anabolisme maternel est inhibé (Galtier., Brunet., Bringer, 2010).

Le deuxième trimestre de grossesse est marqué par l'apparition d'une insulino-résistance physiologique, progressive et réversible, compensée par un hyperinsulinisme réactionnel. Ces deux phénomènes s'accroissent jusqu'à l'accouchement.

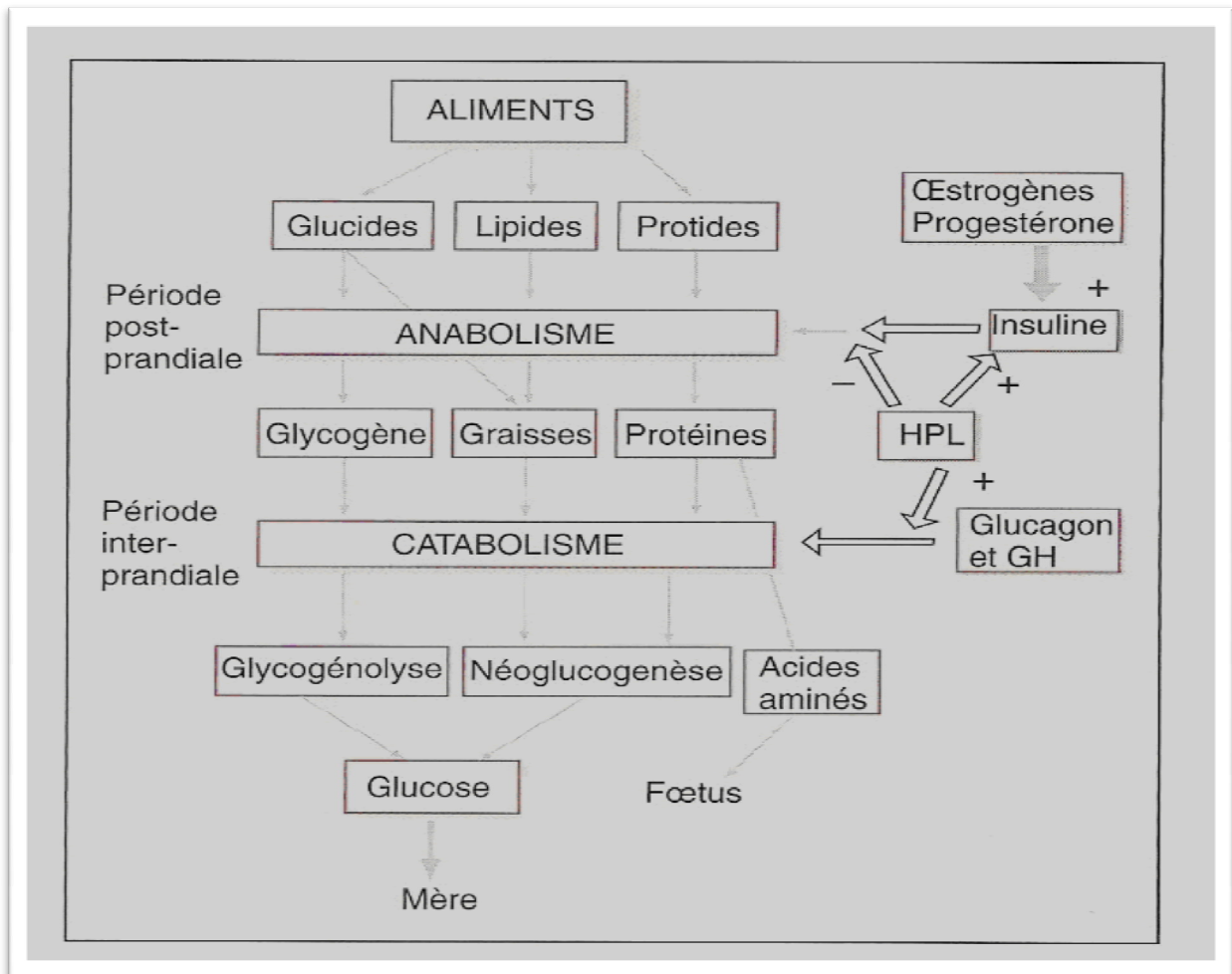


Figure 7: Régulation du métabolisme énergétique pendant la deuxième moitié de la grossesse.
(Lansac, 2008)

• Insulinorésistance

Les 2ème et 3ème trimestres de grossesse sont caractérisés par une diminution de la sensibilité à l'insuline. L'insulinorésistance se traduit par une moindre capacité de l'organisme à utiliser le glucose. Ainsi, le stockage du glucose dans les muscles et le tissu adipeux est limité. L'insulinorésistance hépatique et musculaire permet d'augmenter la disponibilité des nutriments destinés au fœtus, qui bénéficie alors d'un apport continu en substrats, même en période inter-prandiale. Les conditions optimales sont réunies pour une bonne croissance fœtale (Lansac., Magnin, 2008).

L'insulinorésistance est un phénomène physiologique progressif tout au long de la grossesse. On observe une diminution de 50 à 70% de la capacité d'utilisation du glucose en fin de grossesse, comparativement à la femme non enceinte.

La perte de sensibilité à l'insuline est liée au milieu hormonal qui prévaut à partir du 2ème trimestre de grossesse. L'augmentation des hormones placentaires et du cortisol joue un rôle majeur. Le cortisol est une hormone de la contre-régulation, très diabétoène: elle est hyperglycémisante. Elle stimule la production hépatique de glucose et diminue l'insulinosensibilité (Vambergue et *al.*, 2002).

La leptine, protéine impliquée dans la croissance fœtale, joue également un rôle dans le développement de l'insulinorésistance. Elle est sécrétée par l'adipocyte, les cellules du trophoblaste et les cellules du liquide amniotique. Le taux de leptine augmente progressivement tout au long de la grossesse. Sa sécrétion est stimulée par l'insuline fœtale. Elle exerce un rôle de contre régulation au niveau des cellules β du pancréas en inhibant la production d'insuline (Jordan., Audra., Putet, 2007).

Malgré de nombreuses recherches, les mécanismes exacts de l'insulinorésistance restent flous. Plusieurs hypothèses ont été évoquées : un trouble de l'affinité de l'insuline avec son récepteur, une anomalie post récepteur, des anomalies de l'action périphérique de l'insuline au niveau du tissu adipeux, du muscle squelettique ou du foie (Vambergue et *al.*, 2002).

L'insulinorésistance est réversible, elle disparaît après l'accouchement.

● **Hyperinsulinisme réactionnel**

À partir du second trimestre, comme l'insulinorésistance ne cesse de s'accroître, la production d'insuline augmente afin de maintenir un équilibre glycémique. C'est un phénomène d'adaptation. On parle d'hyperinsulinisme réactionnel.

L'hyperinsulinisme réactionnel est prédominant en situation postprandiale.

Après une hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO), les taux d'insuline observés chez les femmes enceintes sont plus élevés. Au troisième trimestre, ils sont multipliés par trois par rapport à la femme non enceinte (Lansac., Magnin, 2008).

Au niveau du pancréas, les îlots de Langerhans subissent des modifications structurales et fonctionnelles : les cellules β sont hypertrophiées et hyperplasiées (Vambergue et *al.*, 2002).

Par ailleurs, il y a une augmentation de l'insulinémie à jeun. Ce taux augmente de manière progressive tout au long de la grossesse. Il est multiplié par deux entre le premier et le dernier trimestre de grossesse. Cet hyperinsulinisme est parallèle à la croissance de l'unité foeto-placentaire avec production d'un excès de progestérone, d'hLP, de cortisol et de prolactine.

La grossesse est donc un état diabétogène caractérisé par une diminution de la tolérance au glucose. L'insulinorésistance est un phénomène physiologique indispensable à la croissance fœtale. Pour maintenir l'équilibre glycémique, un hyperinsulinisme réactionnel se développe. Ainsi, chez la femme enceinte ayant une fonction pancréatique normale, l'euglycémie est maintenue, malgré l'insulinorésistance.

4. Physiopathologie

4.1. Métabolisme du glucose pendant la grossesse

Les besoins énergétiques du fœtus sont en majorité assurés par le glucose et les acides aminés dont le passage transplacentaire se fait par diffusion, mais le principal substrat énergétique du fœtus est le glucose et son apport doit être continu afin d'assurer son bon développement.

Ceci est possible grâce à l'action de plusieurs hormones (œstradiol, progestérone, hormone lactogène, cortisol, leptine, prolactine), sur la modification du métabolisme glucosé tout au long de la grossesse (Vella., Service., O'Brien, 2003., Bach, 1994).

- Au cours du 1er trimestre, l'hyper-oestrogénie et l'hyper-progesteronémie entraînent une hyperplasie des cellules β de Langerhans et donc, un hyperinsulinisme avec exagération des phases d'anabolisme au moment où les besoins embryonnaires sont encore faibles;

- L'hormone lactogène placentaire sécrétée par le placenta à partir de la 17-20^{ème} SA au moment où les besoins fœtaux sont de plus en plus importants. Cette hormone induit une insulinorésistance maternelle. Les apports en glucose sont alors dirigés vers le fœtus et la mère utilise les graisses stockées au cours du 1^{er} trimestre. Cette insulinorésistance est normalement compensée par une augmentation adaptée de la sécrétion pancréatique de l'insuline.

La conjugaison de ces deux phénomènes, l'insulinorésistance et l'hyperinsulinisme compensatoire, aboutit à maintenir la tolérance au glucose dans les limites de la normale, bien que légèrement moins bonne que chez la femme non enceinte, tout en garantissant au fœtus des substrats énergétiques suffisants (Catalano, 1994).

4.2. Diabète prégestationnel de type I

Le diabète de type 1 (DT1) est un état insulinoprive qui amène à une situation de catabolisme extrême, affectant principalement le foie, les muscles et le tissu adipeux. Ainsi, on assiste à une dégradation anarchique des stocks énergétiques et à une cétose. Il est la conséquence de la

destruction auto-immune des cellules insulinosécrétrices dites cellules bêta des îlots de Langerhans (Bécard et *al.*, 2010). Ainsi, on a détecté des auto-anticorps circulants dirigés contre les cellules β chez plus de 80% de patients atteints de diabète de type 1, et aussi des anticorps anti-insuline (Thivolet et *al.*, 2002).

Il en résulte une carence absolue de l'insulinosécrétion qui risque, si non traitée, de conduire très rapidement à un état de cétose pouvant aller jusqu'au coma acidocétosique (Bécard et *al.*, 2010). Il survient le plus souvent avant l'âge de 20 ans (Bécard et *al.*, 2010).

4.3. Diabète prégestationnel de type II

Le diabète de type 2 (DT2), est caractérisé par une résistance à l'insuline et/ou une réponse compensatoire inadéquate de sécrétion d'insuline (Jordan., Audra., Putet, 2007). En effet, ce diabète est dû à une insuffisance endocrine du pancréas à faire face à un état d'insulinorésistance qui est le plus souvent associé à une obésité. Les mécanismes de cette insulinorésistance ne sont pas complètement élucidés. On retrouve une diminution des récepteurs à l'insuline qui serait en partie le résultat d'une down régulation en réponse à un hyperinsulinisme, lui-même étant la conséquence possible d'un trouble de l'insulinosécrétion. On a aussi évoqué le rôle des acides gras circulants, qui en trop grande quantité, inhibent l'utilisation périphérique du glucose par un phénomène de compétition de l'oxydation entre les lipides et les glucides (DeFronzo., Ferraninni, 1991). Ce type de diabète est caractérisé par une insulinémie normale ou supérieure à la normale (El-Faize, 2006).

5. La dépression

Dans la dépression certaines des émotions éprouvées par le malade font partie des affects physiologiques vécus par un sujet non déprimé. L'humeur oscille entre la tristesse et la dépression. Lorsque la dépression est caractérisée, la tristesse est d'un type particulier : la douleur morale. On constate un ralentissement, des troubles somatiques, de sommeil et d'alimentation...

La dépression caractérisée, définie objectivement selon des critères scientifiques rigoureux, concerne tous les ans en France au moins 4,7% de la population (Tylee et *al.*, 1999). C'est une maladie de longue durée : 45 mois environ (Tylee et *al.*, 1999) à caractère récurrent dans 75 à 80% des cas et chronique dans 15 à 20% des cas (Angst, 1999). La sévérité de la dépression est une caractéristique qui contribue à sa reconnaissance (Docherty, 1997). Le vécu de la dépression est lié au désespoir, à la culpabilité, la honte d'être faible.

On distingue la dépression caractérisée, les dépressions à expression somatique, les dépressions réactionnelles, la dysthymie, les formes dites mineures. La dépression récidive dans 50% des cas dans les deux ans suivant un premier épisode. 20% des cas deviennent chroniques. Dans 15 à 20% des cas une rémission, seule, partielle, est obtenue (Cardot., Rouillon, 1995).

D'une façon générale, on distingue deux types de dépression : la dépression majeure et la dysthymie. Habituellement, la dépression majeure consiste en un ou plusieurs épisodes dépressifs majeurs. Au cours de l'épisode, l'humeur déprimée prédomine sans que le patient soit nécessairement conscient de sa tristesse. Le sujet perd tout intérêt pour ses activités et se replie dans l'inactivité.

La dysthymie est caractérisée par des symptômes dépressifs chroniques, moins sévères, persistants pendant plusieurs années. On parle de psychose maniaco-dépressive (PMD ou trouble bipolaire). Il y a donc une phase dépressive (identique à la dépression majeure) et une phase maniaque. Dans la phase maniaque, l'humeur du sujet peut être exaltée, exubérante ou irritable. Le comportement est bizarre, parfois hargneux. On constate notamment l'existence de logorrhée sans fin, des pensées confuses, des idées de grandeur, une hyperactivité sociale, sexuelle et professionnelle, une grande distraction, usure du jugement et une diminution du besoin du sommeil.

5.1. Evolution de la dépression

Dans une rémission partielle, l'amélioration est telle que le diagnostic d'épisode dépressif majeur ne peut être retenu. Dans une rémission complète, l'individu est considéré comme asymptotique. Aujourd'hui, on considère que la guérison est une rémission complète pendant une durée égale ou supérieure à six mois. La rechute se définit par la réapparition de symptômes dépressifs avant la guérison. La récurrence (ou récurrence) correspond à la réapparition d'un nouvel épisode dépressif après la guérison du précédent.

La coexistence de troubles anxieux est présente chez 50% des déprimés (Brochier, 1995). Elle majore l'intensité du tableau dépressif, favorise le recours à des conduites addictives, entrave davantage la réadaptation sociale et professionnelle. L'anxiété constitue un indice de gravité de la dépression.

Une dépression devient chronique quand elle dure deux ans ou plus avec persistance d'une symptomatologie dépressive suffisante constatée à plusieurs reprises. On estime la durée du

traitement pharmacologique en phase d'attaque à deux mois en moyenne pour obtenir une disparition des symptômes dépressifs.

Le traitement de consolidation est de quatre mois en moyenne. Elle se justifie après la disparition des symptômes.

The image features a minimalist design with three overlapping circles in shades of blue, arranged vertically. The top circle is the largest, the middle one is the smallest, and the bottom one is the largest. Two thin, light blue lines intersect at the top left and extend diagonally across the page, framing the circles. The text 'MATERIEL ET METHODES' is centered on the left side of the page.

MATERIEL ET METHODES

MATERIEL ET METHODES

1. Matériel biologique

Notre étude a été réalisée sur 160 individus de sexe féminins, âgées de 20 à 40 ans, dont 80 d'entre elles sont sélectionnées, au moment de leur prise en charge au service de diabétologie de la polyclinique LARBI Khrouf (diabétiques et enceintes diabétiques), et 80 au niveau de la polyclinique SAF-SAF (enceintes et témoins).

- Nous n'avons inclus que les patientes connues antérieurement diabétiques (DPG).

1.1. Lots expérimentaux

Les patientes, sélectionnées pour notre étude, ont été réparties en 4 lots comme suit :

Lot T : lot témoin : femmes saines, n=40

Lot D : femmes diabétiques non enceintes, n=40

Lot E : femmes enceintes non diabétiques, n=40

Lot D-E : femmes diabétiques enceintes, n=40

1.2. Prélèvement sanguin

Le prélèvement du sang veineux est réalisé à l'admission des patientes au laboratoire d'analyses médicales Dr. BOUDRAA TALBI.T d'Annaba (Algérie). Le prélèvement sanguin se fait, sur une peau désinfectée au niveau du pli du coude. Le sang est collecté dans des tubes à EDTA et aussi dans des tubes héparinés. Après centrifugation immédiate pendant 20 minutes à 3500 tr/min, le plasma aliquoté dans des tubes Eppendorf servira aux dosages du glucose, cholestérol, triglycérides, cortisol.....

1.3 Protocole expérimental

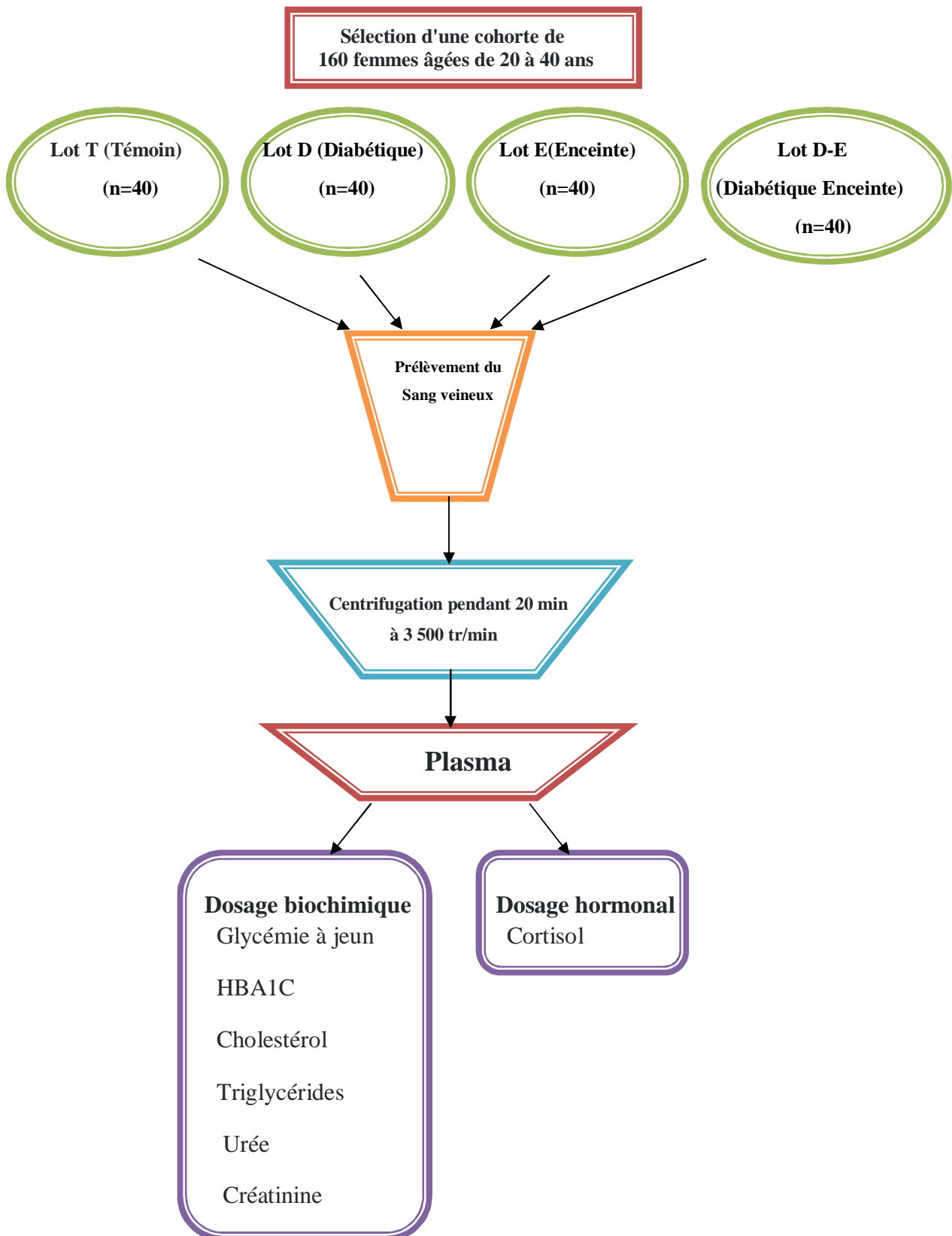


Figure 8 : Représentation schématique du protocole expérimental.

2. Méthodes

2.1. Dosage des paramètres biochimiques

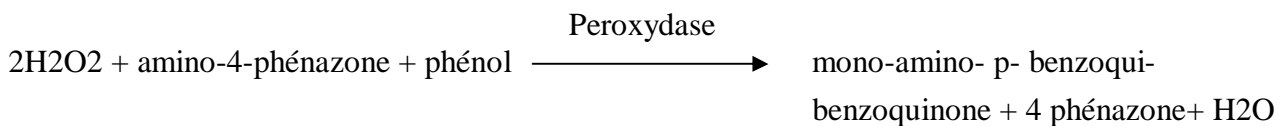
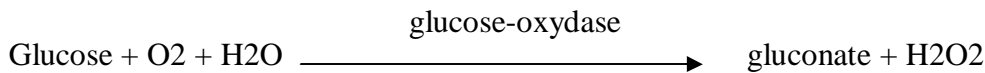
2.1.1. Dosage de la glycémie (Trinder, 1969)

Le dosage du glucose a été réalisé selon la technique de Trinder en 1969.

•Principe

En présence de la glucose-oxydase (G.O.D.), le glucose est oxydé en acide gluconique.

L'eau oxygénée H₂O₂ libérée au cours de la réaction réagit sous l'action de la peroxydase (P.O.D.) avec le phénol et l' amino-4-phénazone pour former un complexe rose. L'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration en glucose.



• Mode opératoire :

	Standard	Echantillon	Blanc
Standard	10µl	-	-
Echantillon	-	10µl	-
Blanc	1 ml	1 ml	1 ml

On laisse incuber pendant 30 minutes à la température ambiante (20-25°C) ou pendant 10 minutes au bain-marie à 37°C.

- Longueur d'onde : Hg 505 nm (470 – 560 nm) ;
- Spectrophotomètre Jenway 6 300 ;
- Cuve : 01 cm d'épaisseur.

Le taux de glucose se fait selon la formule suivante :

$$\text{Glucose (g/l)} = \frac{\text{D.O. échantillon} \times n}{\text{D.O. Étalon}}$$

D.O. : Densité optique

n : Concentration de l'étalon = 1 g/l

- **Valeurs de référence: 0,7 – 1,1 g/l**

2.1.2. Dosage de l'Hémoglobine glyquée (Tietz, 2006)

L'hémoglobine glyquée est le produit de la synthèse, réalisée dans les érythrocytes, entre l'hémoglobine A (au niveau des chaînes b) et le glucose par Tietz en 2006.

Le terme de glycation non enzymatique désigne les modifications post traductionnelles tardives, provoquées par la fixation d'oses simples ou de leurs dérivés sur les groupements aminés des protéines (Ulrich., Cerami, 2001).

Cette réaction générale est spontanée, irréversible et cumulative. Procédant en plusieurs étapes, la glycation génère, dans ses phases précoces, la formation d'une liaison aldimine instable (base de Schiff), capable de subir un réarrangement moléculaire dit réarrangement d'Amadori (Hodge, 1955) conduisant à la formation d'une liaison cétoamine stable. Les produits formés sont appelés produits d'Amadori (dans le cas des aldoses).

La proportion d'hémoglobine glyquée par rapport à l'hémoglobine totale est la mémoire biologique de l'environnement en glucose des hématies (Janssens, 2006).

Le dosage de l'hémoglobine glyquée est complémentaire à la détermination de la glycémie en cas de diabète sucré. En effet, si la glycémie donne une image ponctuelle du métabolisme glucidique, l'hémoglobine glyquée, par contre, apporte une information intégrée des variations de la glycémie au cours des 4 à 8 semaines précédant le prélèvement (Janssens, 2006).

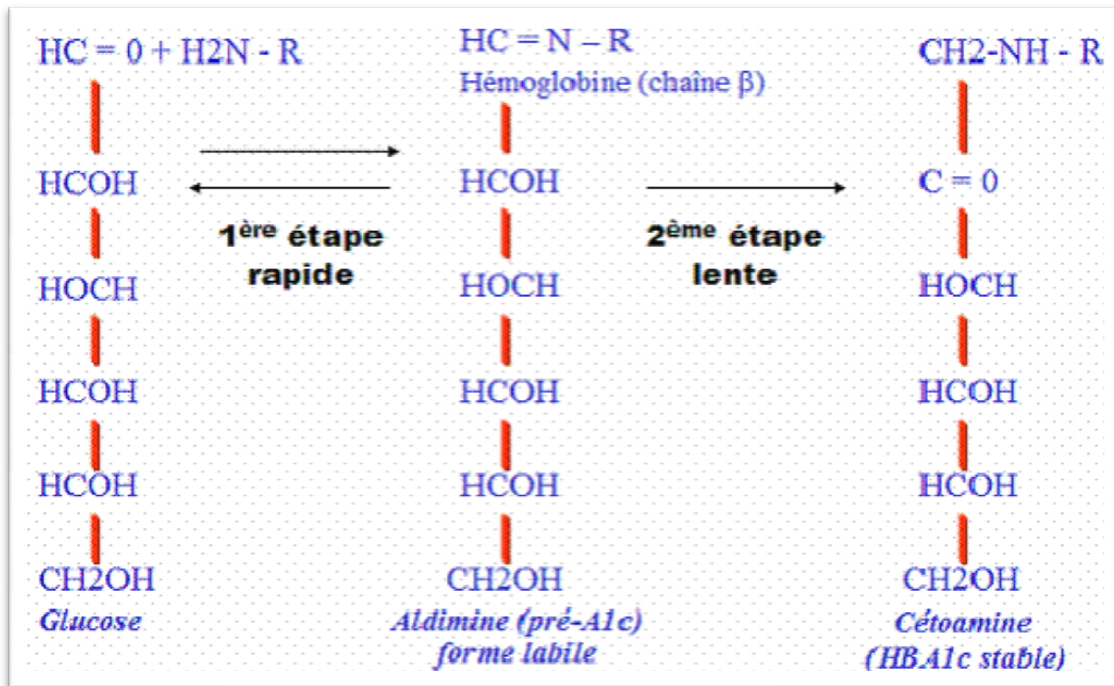


Figure 9 : Mécanisme de glycation de l'hémoglobine

(Gillery, 2006)

Le dosage de l'HbA1c est un élément plus pertinent dans la surveillance de l'équilibre glycémique chez le diabétique (Gillery, 2006).

IL a été proposé d'utiliser la concentration en HbA1c pour calculer une concentration moyenne en glucose (CMG) à l'aide de cette formule:

$$\text{CMG (mmol/l)} = 1,84 \times \text{HbA1c.}$$

Cette formule a l'avantage de lier directement la mesure d'HbA1c à une concentration du glucose. Cela facilite l'interprétation du résultat par le patient et augmente la perception des petites variations (Gillery, 2000).

L'analyseur HLC-723G7 est un automate qui permet le dosage de l'HbA1c (%) dans le sang.

L'analyse est basée sur chromatographie liquide haute performance (HPLC) utilisant une colonne à échange d'ions non poreuse (gel + polymère).

La chromatographie permet la séparation ou la purification d'un ou de plusieurs composés d'un mélange en vue de leur identification et de leur quantification.

Les composés à séparer (solutés) sont mis en solution dans un solvant. Ce mélange est introduit dans la phase mobile liquide (éluant). Suivant la nature des molécules, elles interagissent plus ou moins avec la phase stationnaire dans un tube appelé colonne chromatographique.

La phase mobile poussée par une pompe sous haute pression parcourt le système chromatographique.

Le mélange à analyser est injecté puis transporté au travers du système Chromatographique. Les composés en solution se répartissent alors suivant leur affinité entre la phase mobile et la phase stationnaire.

En sortie de la colonne grâce à un détecteur approprié, les différents solutés sont caractérisés par un pic. L'ensemble des pics enregistrés est appelé chromatogramme.

L'automate HLC-723G7 utilise une colonne à échange d'ions pour séparer les composants de l'hémoglobine par charge ionique différente. Les différents composants de l'hémoglobine, y compris l'hémoglobine A1c, sont rapidement séparés en 6 fractions et analysés (2.2 min par échantillon). Trois concentrations d'éluant (Eluant HSi No.1, No.2 et No.3) sont utilisées pour la séparation.

Après avoir positionné les tubes munis de leurs bouchons perçables, ceux-ci sont automatiquement dilués et les résultats sont dosés et reportés à l'impression.

Approximativement 3µl de sang total est aspiré par une aiguille et est dilué grâce à la solution de lavage dans le puits de dilution. Ensuite, l'échantillon dilué est aspiré, injecté, puis délivré à la colonne.

Les composants de l'hémoglobine, séparés dans la colonne, sont dirigés dans le détecteur de façon continue. La détection se fait par spectrométrie bi-chromatique à 415 et 510 nm.

Lorsque l'analyse est terminée, les résultats pour les différentes fractions de

L'hémoglobine sont envoyés à l'imprimante en pourcentage avec le chromatogramme.

- Valeurs de référence: 4 - 6,3%

2.1.3. Dosage des Triglycérides (Wahlefeld., Bergmeyer, 1974)

Les triglycérides sont des esters du glycérol et de trois acides gras à longue chaîne. Ils proviennent en partie des aliments et sont en partie synthétisés dans le foie.

• Principe du dosage

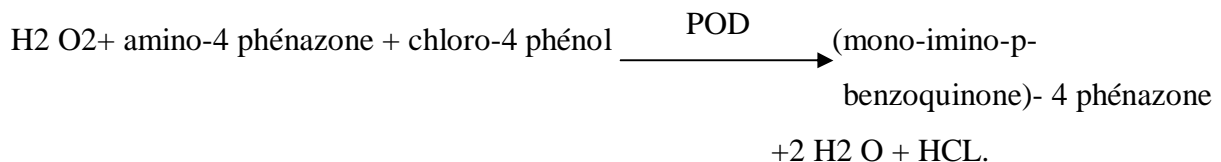
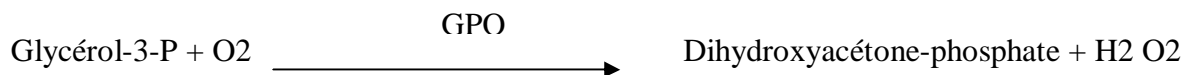
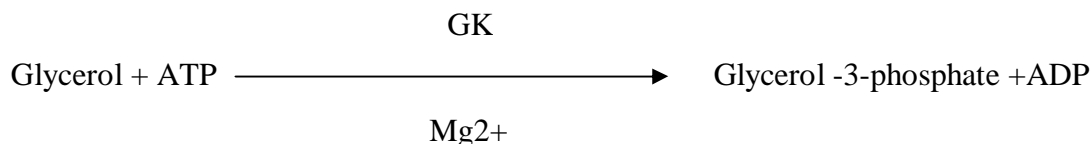
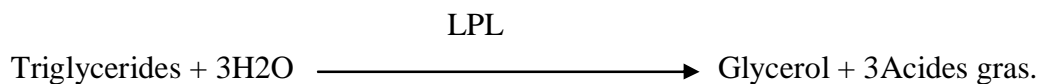
C'est un test enzymatique-colorimétrique. Ce test est réalisé sur l'automate de biochimie (COBAS : INTEGRA 400/800 Roche).

La méthode de dosage décrite ci-après repose sur les travaux de Wahlefeld (Wahlefeld., Bergmeyer, 1974) qui fait appel, pour l'hydrolyse rapide et complète en glycérol et acides gras par l'enzyme LPL (Lipoprotéines lipase).

Dans la première réaction, ce glycérol entre en réaction avec glycérol kinase (GK) et donne glycérol-3- phosphate.

Dans la deuxième réaction, ce composé résultant est ensuite oxydé en Dihydroxyacétone – phosphate avec formation de l'eau oxygénée ; en présence de glycérol peroxydase (GPO).

L'eau oxygénée (H₂O₂) formée réagit avec l' amino -4 phénazone et le chloro-4 phénol avec formation d'un dérivé coloré rouge (méthode en point final). L'intensité de la coloration rouge développée est directement proportionnelle à la concentration de triglycérides de l'échantillon et est mesurée par photométrie.



- Réactifs: R

2μL du sérum dilué dans 28μL d' H₂O sont rajoutés à 120μL de R

- Valeurs de référence: 0,5 – 1,7 g/l

2.1.4. Dosage du HDL Cholestérol (Matsuzaki et *al.*, 1996).

Les HDL sont des lipoprotéines de haute densité. Elles ramènent le cholestérol excédentaire des tissus périphériques vers le foie où il est transformé en acides biliaires qui seront excrétés par voie biliaire dans l'intestin (Linsel-Nitschke et *al.*, 2005).

• Principe du dosage

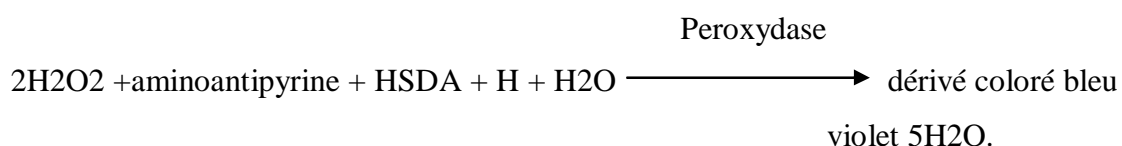
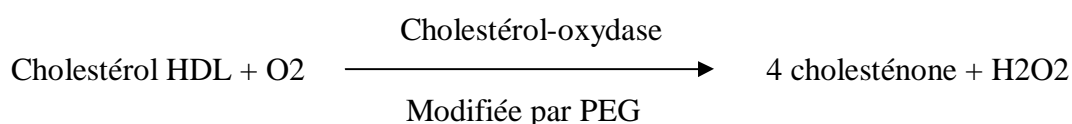
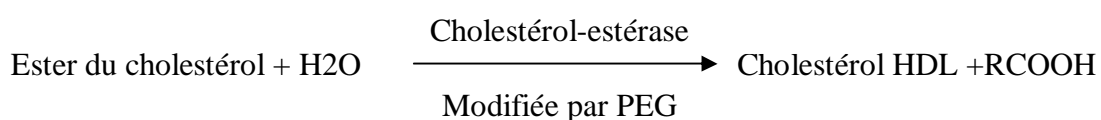
Cette analyse permet le dosage de la fraction du cholestérol lié aux HDL (High density lipoprotéin). La valeur du cholestérol HDL peut être exprimée par rapport au cholestérol total (Janssens, 2006).

Le Principe du dosage repose sur Le test colorimétrique enzymatique en phase homogène, en présence d'ions magnésium et de sulfate de dextran (Matsuzaki et *al.*, 1996).

Il se forme des complexes hydrosolubles avec les LDL, les VLDL et les chylmicrons; ces complexes sont résistants vis à vis d'enzymes modifiées par du polyéthylèneglycol PEG.

La concentration en cholestérol HDL est déterminée par voie enzymatique à l'aide de cholestérol – estérase et de cholestérol-oxydase modifiée par du PEG (environ 40 des groupes aminés de ces enzymes sont couplées à du PEG). Sous l'action de la cholestérol estérase, les esters du cholestérol sont scindés en cholestérol libre et en acides gras.

Dans une réaction ultérieure catalysée par la cholestérol-oxydase modifiée par le PEG, le cholestérol est transformé en présence d'oxygène en 4-cholesténone avec formation d'H₂O₂.



L'intensité de la coloration développée est directement proportionnelle à la concentration en HDL cholestérol. Elle est déterminée par l'augmentation de l'absorbance à 583 nm (Matsuzaki., Kawaguchi., Morita et *al.*, 1996).

- Réactifs: R

Composants	Concentrations		
	R1	R2	Test
HEPES	10,07	10,07	9,61 mmol/L
CHES	96,95	-	69,40 mmol/L
Sulfate de dextran	1,5	-	1,07 g/L
Nitrate de Magnésium. 6H ₂ O	11,7	-	8,4 mmol/L
HSDA	0,96	-	0,69 mmol/L
AOD (recombinante)	50	-	36 µkat/L
POD (de Raifort)	16,7	333	91 µkat/L
CE (microbienne)	-	3,33	0,8 µkat/L
CHOD (microbienne)	-	127	30 µkat/L
Amino-4 phénazone	-	2,46	0,59 µkat/L
PH	7,4	7	-

HEPES: acide ((hydroxy-2 éthyl)-4 pipérazino-1) -2 éthanesulfonique

HSDA: Sodium N (hydroxy-2 sulfo-3 propyl) diméthoxy-3,5 aniline

CHES: acide 2-(N-cyclohexylamino)-éthanesulfonique

2,5µL de sérum dilué dans 7 µL d'H₂O sont rajoutés à 150 µ L R1 et 50 µ L R2.

- **Valeurs de référence: 0,35 – 1,0 g/l.**

2.1.5. Dosage du LDL-Cholestérol (Friedewald., Levy., Fredrickson, 1972).

Le rôle des particules de LDL est de transporter le cholestérol du foie vers tous les tissus périphériques. Les cellules captent le cholestérol des LDL par des récepteurs membranaires au LDL.

Grâce à ces récepteurs LDL, le cholestérol entre dans les cellules où, de libre, il sera stabilisé par une estérification. S'ajoutant au cholestérol alimentaire, du cholestérol endogène est synthétisé par le foie grâce à une enzyme clé, l'HMG-CoA réductase. Le foie distribue alors l'ensemble de ces cholestérols d'origine variée au reste de l'organisme (Fabrizio Andreelli., Delphine Jacquier, 2006).

Cette analyse mesure la concentration en cholestérol lié aux LDL (Low density Lipoprotéin).

Cette mesure peut être quantitative ou estimée par la formule de Friedewald (Friedewald., Levy., Fredrickson, 1972).

$$\text{Cholestérol LDL} = \text{Cholestérol total} - \text{Cholestérol HDL} - (\text{Triglycérides}/5)$$

Cette formule n'est pas applicable que si la valeur des triglycérides dépasse 400 mg/dl (Fredenrich, 2000).

- **Valeurs de référence: < 115 mg/dl (Recommandations du Belgian Lipid Club, 1998)**

2.1.6. Détermination des teneurs plasmatiques en urée (Myara et *al.*, 1994)

L'urée plasmatique est dosée par une méthode colorimétrique basée sur l'utilisation du Diacétyl monooxine et des ions Fe³⁺. En présence d'ions Fe³⁺ et d'un réducteur, l'urée réagit avec le diacétyl monooxine pour donner un complexe coloré en rose. La coloration obtenue est proportionnelle à la quantité d'urée présente dans l'échantillon. La lecture se fait à une longueur d'onde de 525 nm.

2.1.7. Détermination des teneurs plasmatiques en créatinine (Long et *al.*, 1984)

La créatinine plasmatique est dosée par une méthode colorimétrique basée sur la réaction de l'acide picrique avec la créatinine en milieu basique formant un complexe coloré en jaune orange. L'intensité de la coloration est mesurée à une longueur d'onde de 530 nm.




2.2. Evaluation de l'intensité de la dépression par l'échelle Hamilton (Hamilton, 1960)

2.2.1. Présentation de l'échelle de dépression d' Hamilton

HDRS ou échelle de dépression d'Hamilton est un test d'évaluation de l'intensité des symptômes dépressifs, utilisable pour toutes les personnes ; y compris les personnes âgées (même si certaines questions concernent les activités professionnelles). Ce questionnaire comporte 17 items (questions) (Hamilton, 1960). Chaque item est coté de 0 à 2 ou de 0 à 4 par ordre croissant du degré de sévérité du symptôme. La cotation est faite par un évaluateur clinicien à partir de questions posées au patient, tout en observant son comportement.

La somme des 17 items représente le score total de dépression. Elle est significative pour un score supérieur 17.

Tableau 3 : Caractéristiques de l'échelle d'évaluation de la dépression d'Hamilton. (Hamilton, 1960)

Nom de l'outil	Temps requis	Fidélité*	Validité†	Commentaires
Échelle de dépression d'Hamilton	15 à 30 minutes	+	++	 Hétéroévaluation  17 points  Test long

* **Fidélité** : Constance avec laquelle un test donne les mêmes résultats (fait référence à la précision de l'instrument).

† **Validité** : Capacité d'un test à bien mesurer ce qu'il doit mesurer (fait référence à la qualité de l'instrument) (Bouchard., Cyr, 2000).

2.2.2. Mode opératoire

Les victimes sélectionnées pour l'enquête épidémiologique précédemment décrite et réparties en différents lots, devront répondre à un questionnaire précis (questionnaire HRDS) (voir annexe) ; en choisissant une réponse unique par question. L'analyse et l'interprétation des résultats se fait par décompte des réponses selon leur couleurs (Tableau 4). Le score total pour chaque patiente est établi. L'évaluation Hamilton permet de coter une dépression et d'en assurer le suivi. Plus la note est élevée, plus la dépression est importante.

Tableau 4 : Interprétation du décompte des réponses selon leur couleur

VERT	JAUNE	ORANGE	ROUGE	ÉCARLATE	VIOLET
AUCUN SYMPTÔMES DÉPRESSIFS	DÉPRESSION LÉGÈRE	DÉPRESSION MODÉRÉE	DÉPRESSION MODÉRÉE À SÉVÈRE	DÉPRESSION SÉVÈRE	DÉPRESSION EXTRÊME
X 1 =	X 2 =	X 3 =	X 4 =	X 5 =	X 6 =

TOTAL ENREGISTRÉ :

0 À 20	21 À 30	31 À 40	41 À 60	61 À 75	76 À 86 ET +
--------	---------	---------	---------	---------	--------------

2.3. Dosage du cortisol (Aaron., Tyrell, 1994).**2.3.1. Principe du dosage**

Le dosage du cortisol plasmatique a été effectué par le test d'électro-chimiluminescence (E.C.L.I.A.) qui est adapté aux dosages immunologiques sur les analyseurs Elecsys 1010 (Aaron., Tyrell, 1994). Ce test immunologique permet la détermination quantitative *in vitro* du cortisol dans le sérum et le plasma humain.

Les réactifs prêts à l'emploi sont contenus dans un coffret Elecsys de 100 tests.

Tableau 5 : Les différents types de réactif pour le dosage du cortisol.

Réactifs	Concentrations
Microparticules tapissées de streptavidine	1 flacon contenant 6,5 ml
Microparticules tapissées de streptavidine	0,72 mg/ml, capacité de liaison : 470ng de biotine/mg microparticules ; conservateur
R1 : Anticorps anticortisol-biotine	1 flacon contenant 10 ml : AC anticortisol monoclonal de souris marquée à la biotine, 1,6mg/l ; Tampon phosphate 50 mmol/l ; PH : 7,0. Conservateur.
R2 : Anticorps anticortisol-ruthénium (AC anticortisol~Ru (bpy))	1 flacon contenant 10 ml : AC anticortisol monoclonal de souris marquée au ruthénium, 0,3 mg/l ; Tampon-TRAIS 50 mmol/l ; PH : 7,0. Conservateur.

Le test immunologique est basé sur la méthode « sandwich » qui utilise deux anticorps monoclonaux spécifiques du cortisol. Le premier, biotinylé, reconnaît l'extrémité N-terminale du cortisol, et le second, marqué au ruthénium, réagit avec la partie médiane de la molécule.

2.3.2. Etapes du dosage

1ère incubation : une prise d'essai de 20 µL est mise en présence de l'anticorps anticortisol marqué à la biotine et de l'anticorps marqué au ruthénium. Il se forme un « sandwich » entre l'hormone et les deux anticorps. 2ème incubation : les microparticules tapissées de streptavidine sont ajustées dans la cuvette réactionnelle. Le complexe immunologique est fixé à la phase solide par une liaison streptavidine-biotine. Le mélange réactionnel est transféré dans la cellule de mesure, les microparticules sont maintenues au niveau de l'électrode par un aimant. L'élimination de la fraction libre est effectuée par le passage dans une solution de lavage. Une différence de potentiel appliquée à l'électrode déclenche la production d'une luminescence qui est mesurée par un photomultiplicateur. Les résultats sont obtenus à l'aide d'une courbe de référence mémorisée, le réajustement de la courbe par l'appareil est effectué à l'aide de 2 solutions de cortisol Cal Set.

2.4. Analyse statistique

Les résultats ont été représentés sous forme de moyenne plus ou moins l'écart type moyen ($Moy \pm SEM$) (*Standard Error of the Mean*), la comparaison entre les différents groupes sont effectuées après une analyse de test t de student.

L'analyse statistique des données a été réalisée grâce au logiciel MINITAB (Version 17.1.0).

The page features a decorative graphic consisting of three blue circles of varying sizes, each with a gradient from dark to light blue. These circles are arranged vertically and are connected by thin, light blue lines that extend from the top-left and bottom-right corners of the page towards the center. The word "RESULTATS" is centered on the page in a bold, dark blue, serif font.

RESULTATS

1. Résultats statistiques des 4 lots

Les résultats de la description des données obtenues pour chaque lot (T, D, E, D-E) et pour chaque variable mesurée sont représentés sous forme de tableaux.

1.1. LOT T (Témoin)

Tableau 6 : Paramètres statistiques de la description des données pour le lot témoin.

Variables	n	\bar{X}	S	xmin - xmax
GLYCEMIE A JEUN	40	0,788	0,105	0,7 – 1,1 g/l
HBA1C	40	5,428	0,525	4 - 6,3%
TRIGLYCERIDES	40	1,286	0,481	0,5 – 1,7 g/l
HDL	40	0,597	0,081	≤0,65 g/l
LDL	40	1,474	0,091	≤1,60 g/l
UREE	40	0,258	0,119	0,15-0,50 g/l
CREATININE	40	6,912	1,357	05-09 mg/l
CORTISOL	40	13,927	4,932	8,7-22,4 µg/dl

1.2. Lot D (Diabétique)

Tableau 7 : Paramètres statistiques de la description des données pour le lot D.

Variables	n	\bar{X}	S	xmin - xmax
GLYCEMIE A JEUN	40	0,998	0,141	0,7 – 1,1 g/l
HBA1C	40	6,315	0,477	4 - 6,3%
TRIGLYCERIDES	40	2,461	1,081	0,5 – 1,7 g/l
HDL	40	0,474	0,121	≤0,65 g/l
LDL	40	1,822	0,137	≤1,60 g/l
UREE	40	0,408	0,138	0,15-0,50 g/l
CREATININE	40	7,912	1,375	05-09 g/l
CORTISOL	40	14,95	4,619	8,7-22,4 µg/dl

1.3. Lot E (Enceinte)

Tableau 8 : Paramètres statistiques de la description des données pour le lot E.

Variables	n	\bar{X}	S	xmin - xmax
GLYCEMIE A JEUN	40	0,815	0,155	0,7 – 1,1 g/l
HBA1C	40	5,795	0,399	4 - 6,3%
TRIGLYCERIDES	40	2,58875	1,139	0,5 – 1,7 g/l
HDL	40	0,543	0,114	≤0,65 g/l
LDL	40	2,035	0,469	≤1,60 g/l
UREE	40	0,170	0,072	0,15-0,50 g/l
CREATININE	40	5,525	1,158	05-09 mg/l
CORTISOL	40	17,612	4,669	8,7-22,4 µg/dl

1.4. Lot D-E (Diabétique-Enceinte)

Tableau 9 : Paramètres statistiques de la description des données pour le lot D-E.

Variables	n	\bar{X}	S	xmin - xmax
GLYCEMIE A JEUN	40	1,017	0,139	0,7 – 1,1 g/l
HBA1C	40	6,07	0,371	4 - 6,3%
TRIGLYCERIDES	40	2,473	1,082	0,5 – 1,7 g/l
HDL	40	0,516	0,109	≤0,65 g/l
LDL	40	1,88	0,435	≤1,60 g/l
UREE	40	0,425	0,136	0,15-0,50 g/l
CREATININE	40	7,94	1,491	05-09 mg/l
CORTISOL	40	15,845	4,846	8,7-22,4µg/dl

2. Représentation graphique et interprétation

2.1. Représentation graphique des variables biochimiques : Glycémie à jeun, HBA1C, HDL, LDL, Triglycérides, Urée et créatinine :

- Glycémie à jeun

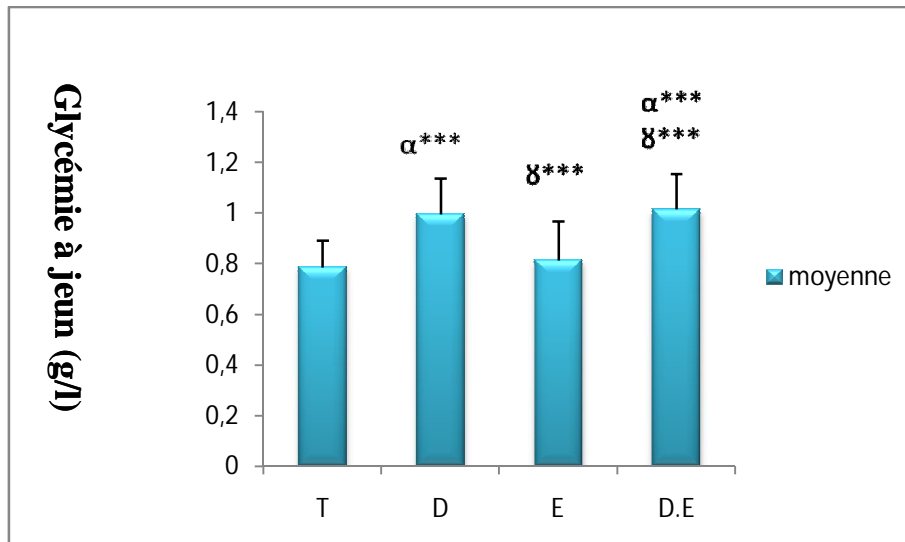


Figure 10 : Variation du taux de la glycémie à jeun (g/l) chez les femmes témoins, diabétiques, enceintes et diabétiques enceintes.

Les taux de la glycémie à jeun des femmes des différents lots sont présentés dans la Figure 10.

(α) Comparaison entre: témoin/diabétique, témoin/enceinte, témoin/diabétique enceinte

(β) Comparaison entre: diabétique et diabétique enceinte

(δ) Comparaison entre: enceinte et diabétique enceinte

(Ns: Non significant difference ; $P > 0.05$; * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$)

***** $p < 0.001$: différence hautement significative de T vs D, D.E et de E vs D.E**

Nous constatons une différence hautement significative ($P \leq 0.0001$) des taux de la glycémie à jeun entre les lots suivants : (témoin, diabétique), (témoin, diabétique enceinte) et (enceinte, diabétique enceinte) respectivement (témoin : $0,788 \pm 0,105$ vs. diabétique:

0,998±0,141), (témoin: 0,788±0,105 vs. diabétique enceinte: 1,017±0,139), (enceinte: 0,815±0,155 vs. diabétique enceinte : 1,017±0,139) mais il n'y a aucune signification entre le reste des lots.

• HBA1C

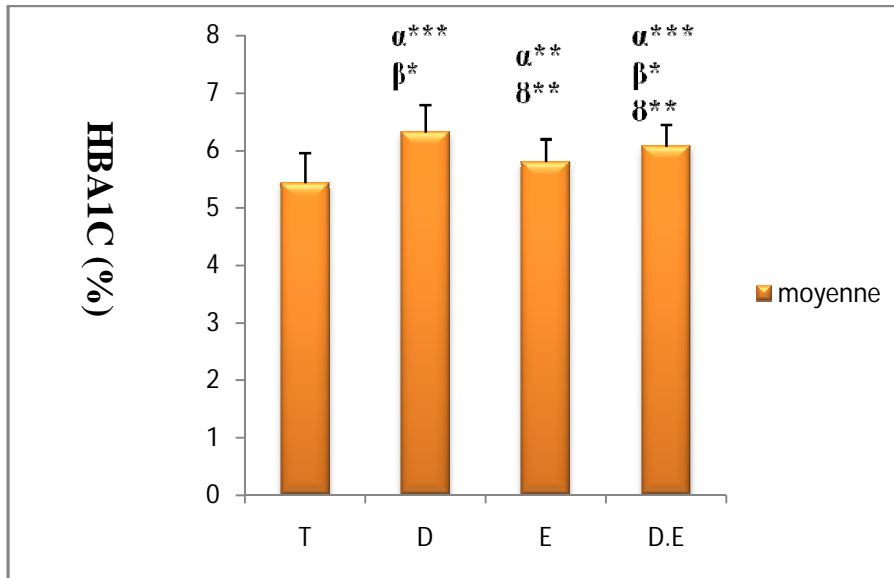


Figure 11: Variation du taux de l’HBA1C(%) chez les femmes témoins, diabétiques, enceintes et diabétiques enceintes.

Les taux de l’HBA1C des femmes des différents lots sont présentés dans la Figure 11.

(a) Comparaison entre: témoin/diabétique, témoin/enceinte, témoin/diabétique enceinte

(β) Comparaison entre: diabétique et diabétique enceinte

(γ) Comparaison entre: enceinte et diabétique enceinte

(Ns: Non significant difference ; $P > 0.05$; $*P < 0.05$; $**P < 0.01$; $***P < 0.001$)

***** $p < 0.001$: différence hautement significative de T vs D, D.E**

**** $p < 0.01$: différence très significative de T vs E, E vs D.E**

*** $P < 0.05$: différence significative de D vs D.E**

Nous observons une différence hautement significative ($P \leq 0.0001$) des taux de HBA1C entre les lots suivants : (témoin, diabétique), (témoin, diabétique enceinte) respectivement (témoin: $5,428 \pm 0,525$ vs. diabétique: $6,315 \pm 0,477$), (témoin: $5,428 \pm 0,525$ vs. Diabétique enceinte: $6,07 \pm 0,371$). Entre (témoin, enceinte), (enceinte, diabétique enceinte) il y a une différence très significative ($P < 0.01$) respectivement (témoin: $5,428 \pm 0,525$ vs. enceinte: $5,795 \pm 0,399$), (enceinte: $5,795 \pm 0,399$ vs. diabétique enceinte: $6,07 \pm 0,371$). Par contre nous remarquons une faible signification (< 0.05) entre les femmes diabétiques et diabétiques enceintes (diabétique: $6,315 \pm 0,477$ vs. diabétique enceinte: $6,07 \pm 0,371$).

● Triglycérides

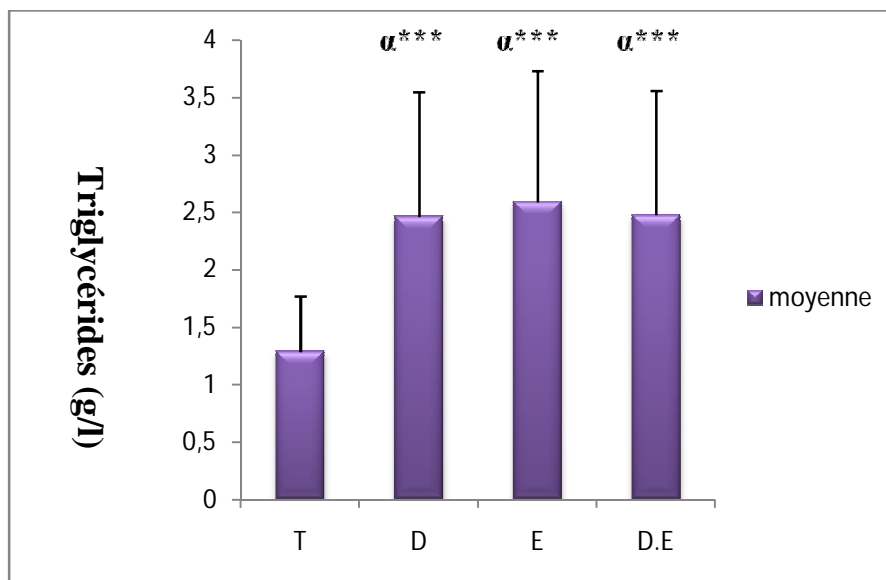


Figure 12 : Variation du taux des triglycérides (g/l) chez les femmes témoins, diabétiques, enceintes et diabétiques enceintes.

Les taux des triglycérides des femmes des différents lots sont présentés dans la Figure 12.

(α) Comparaison entre: témoin/diabétique, témoin/enceinte, témoin/diabétique enceinte

(β) Comparaison entre: diabétique et diabétique enceinte

(δ) Comparaison entre: enceinte et diabétique enceinte

(Ns: Non significant difference ; $P > 0.05$; $*P < 0.05$; $**P < 0.01$; $***P < 0.001$)

***** $p < 0.001$: différence hautement significative de T vs D, E, D.E**

P > 0.05 : NS aucune différence significative entre E vs D.E et D vs D.E

Nous distinguons une différence hautement significative ($P \leq 0.0001$) des taux des triglycérides entre les lots suivants : (témoin, diabétique), (témoin, enceinte) et (témoin, diabétique enceinte) respectivement (témoin: $1,286 \pm 0,481$ vs. diabétique: $2,461 \pm 1,081$), (témoin: $1,286 \pm 0,481$ vs. enceinte : $2,58875 \pm 1,139$), (témoin: $1,286 \pm 0,481$ vs. diabétique enceinte: $2,473 \pm 1,082$). En revanche il n’y a aucune signification entre le reste des lots.

- **HDL**

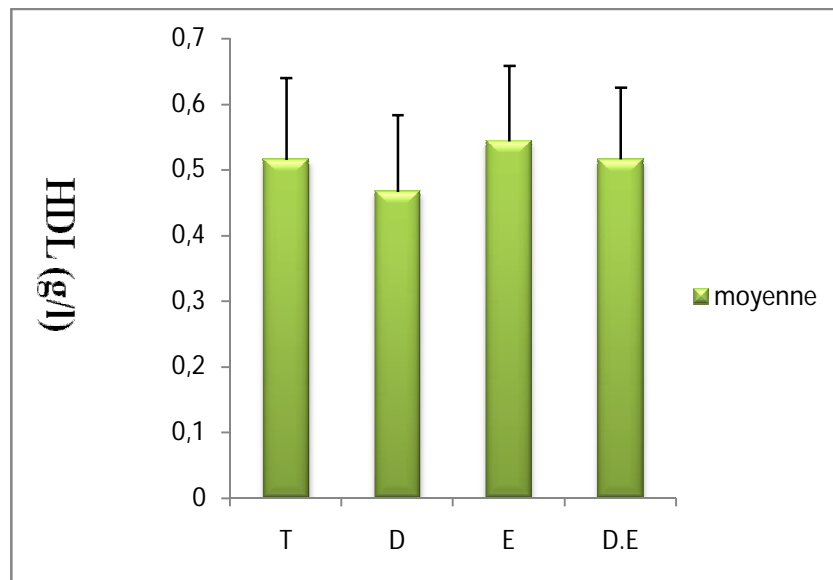


Figure 13 : Variation du taux de HDL (g/l) chez les femmes témoins, diabétiques, enceintes et diabétiques enceintes.

Les taux de HDL des femmes des différents lots sont présentés dans la Figure 13.

(α) Comparaison entre: témoin/diabétique, témoin/enceinte, témoin/diabétique enceinte

(β) Comparaison entre: diabétique et diabétique enceinte

(γ) Comparaison entre: enceinte et diabétique enceinte

(Ns: Non significant difference ; $P > 0.05$; $*P < 0.05$; $**P < 0.01$; $***P < 0.001$)

$P > 0.05$: NS aucune différence significative entre les différents lots

Nous remarquons qu'il n'y a aucune différence significative entre les 4 lots.

• **LDL**

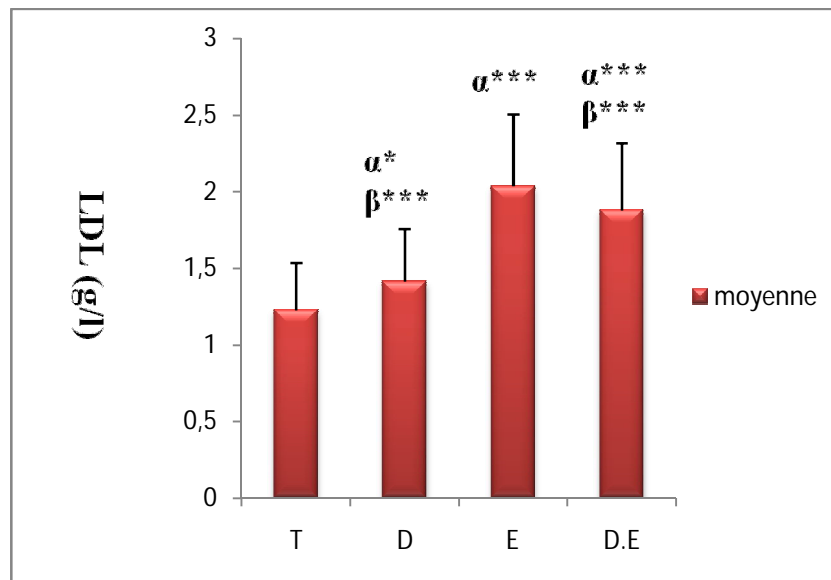


Figure 14 : Variation du taux de LDL (g/l) chez les femmes témoins, diabétiques, enceintes et diabétiques enceintes.

Les taux de LDL des femmes des différents lots sont présentés dans la Figure 14.

(α) Comparaison entre: témoin/diabétique, témoin/enceinte, témoin/diabétique enceinte

(β) Comparaison entre: diabétique et diabétique enceinte

(δ) Comparaison entre: enceinte et diabétique enceinte

(Ns: Non significant difference ; $P > 0.05$; $*P < 0.05$; $**P < 0.01$; $***P < 0.001$)

***** $p < 0.001$: différence hautement significative de T vs E, D.E et D vs D.E**

*** $P < 0.05$: différence significative de T vs D**

$P > 0.05$: NS aucune différence significative entre E vs D.E

Les variations du taux de LDL qui sont représentés dans la figure 14 révèlent une différence hautement significative ($P \leq 0.0001$) entre les lots suivants : (témoin, enceinte), (témoin,

diabétique enceinte) et (diabétique, diabétique enceinte) respectivement (témoin: 1,227±0,31vs. enceinte : 2,035 ±0,469), (témoin: 1,227±0,31 vs. diabétique enceinte: 1,88 ±0,435), (diabétique : 1,4125±0,345vs. diabétique enceinte: 1,88 ±0,435) et une différence significative entre : (témoin: 1,227±0,31vs. diabétique: 1,4125±0,345) .Aucune signification est notée entre les lots (enceinte: 2,035 ±0,469 vs. diabétique enceinte: 1,88 ±0,435).

• Urée

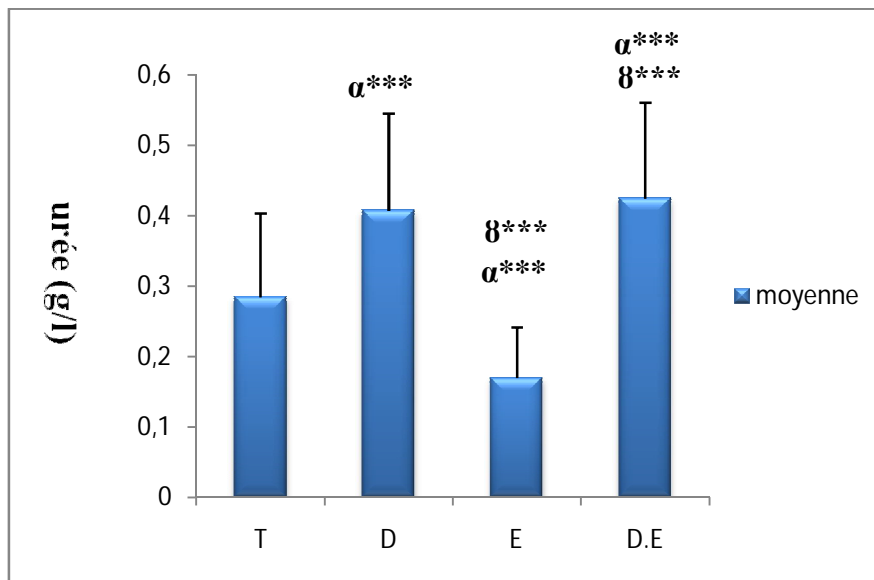


Figure 15 : Variation du taux de l'urée (g/l) chez les femmes témoins, diabétiques, enceintes et diabétiques enceintes.

Les taux de l'urée des femmes des différents lots sont présentés dans la Figure 15.

(α) Comparaison entre: témoin/diabétique, témoin/enceinte, témoin/diabétique enceinte

(β) Comparaison entre: diabétique et diabétique enceinte

(δ) Comparaison entre: enceinte et diabétique enceinte

(Ns: Non significant difference ; $P > 0.05$; * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$)

*** $p < 0.001$: différence hautement significative de T vs D, E, D.E et E vs D.E

$P > 0.05$: NS aucune différence significative entre D vs D.E

Le taux de l'urée représenté dans la figure 17 montre une augmentation très hautement significative des lots : diabétique ($0,408 \pm 0,138$) et diabétique enceinte ($0,425 \pm 0,136$), comparativement au lot témoin ($0,285 \pm 0,119$) et une diminution très hautement significative du lot enceinte ($0,17 \pm 0,072$) par rapport au lot témoin ($0,285 \pm 0,119$). Mais il n'y a aucune différence significative entre le lot diabétique ($0,408 \pm 0,138$) et le lot diabétique enceinte ($0,425 \pm 0,136$).

• Créatinine

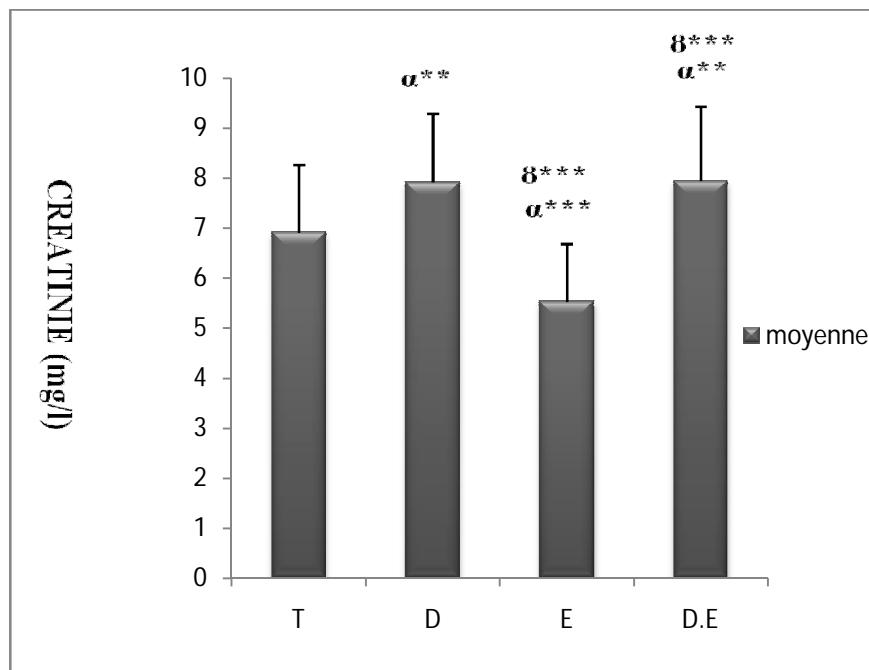


Figure 16 : Variation du taux de la créatinine (mg/l) chez les femmes témoins, diabétiques, enceintes et diabétiques enceintes.

Les taux de la créatinine des femmes des différents lots sont présentés dans la Figure 16.

(α) Comparaison entre: témoin/diabétique, témoin/enceinte, témoin/diabétique enceinte

(β) Comparaison entre: diabétique et diabétique enceinte

(δ) Comparaison entre: enceinte et diabétique enceinte

(Ns: Non significant difference ; $P > 0.05$; $*P < 0.05$; $**P < 0.01$; $***P < 0.001$)

***** $p < 0.001$: différence hautement significative de T vs E et E vs D.E**

**** $p < 0.01$: différence très significative de T vs D, D.E**

P > 0.05 : NS aucune différence significative entre D vs D.E

Nous notons que les niveaux de la créatinine sont très significativement élevés chez le lot diabétique enceinte ($7,94 \pm 1,491$) comparé au lot enceinte ($5,525 \pm 1,158$) et très significativement bas chez le lot enceinte ($5,525 \pm 1,158$) par rapport au lot témoin ($6,912 \pm 1,357$). Nous remarquons aussi une augmentation très significative chez les lots diabétiques et diabétiques enceintes comparativement au lot témoin respectivement (témoin : $6,912 \pm 1,357$ vs. diabétique : $7,912 \pm 1,375$), (témoin : $6,912 \pm 1,357$ vs. diabétique enceinte : $7,94 \pm 1,491$) et aucune signification entre le lot diabétique ($7,912 \pm 1,375$) et diabétique enceinte ($7,94 \pm 1,491$).

2.2. Représentation graphique de la variable hormonale: Cortisol

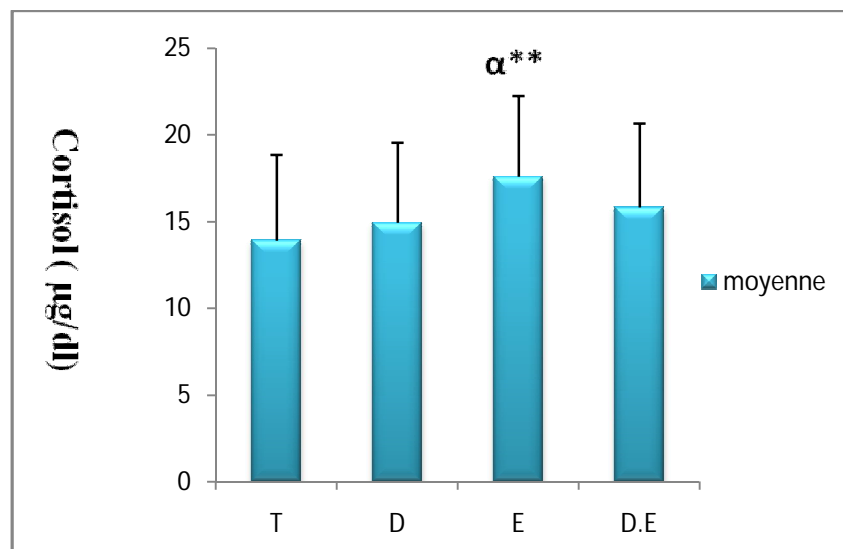


Figure 17 : Variation du taux du cortisol ($\mu\text{g/dl}$) chez les femmes témoins, diabétiques, enceintes et diabétiques enceintes.

Les taux du cortisol des femmes des différents lots sont présentés dans la Figure 17.

- (α) Comparaison entre: témoin/diabétique, témoin/enceinte, témoin/diabétique enceinte
- (β) Comparaison entre: diabétique et diabétique enceinte
- (δ) Comparaison entre: enceinte et diabétique enceinte

(Ns: Non significant difference ; $P > 0.05$; $*P < 0.05$; $**P < 0.01$; $***P < 0.001$)

**** $p < 0.01$: différence très significative de T vs E**

$P > 0.05$: NS aucune différence significative entre T vs D, T vs D.E, D vs D.E et E vs D.E

La cortisolémie présente une augmentation très significative de sa concentration plasmatique chez le lot des femmes enceintes (E) ($17,612 \pm 4,669$) par rapport aux témoins (T) ($13,927 \pm 4,932$).

La comparaison intra- lots Témoin ($13,927 \pm 4,932$) vs Diabétique ($14,95 \pm 4,619$), Témoin ($13,927 \pm 4,932$) vs Diabétique Enceinte ($15,845 \pm 4,846$), Diabétique ($14,95 \pm 4,619$) vs Diabétique Enceinte ($15,845 \pm 4,846$), et Enceinte ($17,612 \pm 4,669$) vs Diabétique Enceinte ($15,845 \pm 4,846$) est statistiquement non Significative.

2.3. HRSD score des différents lots expérimentaux.

2.3.1. Interprétation du décompte des réponses

Le score total de chaque lot est exprimé par une moyenne (X) affectée à l'écart-type (s).

Tableau 10 : Résultats du décompte des réponses selon leur couleur

Lots	Nombre	Moyenne (X)	Ecart-type (s)	Interprétation du décompte des réponses
Témoins	40	10,70	3,351	Aucuns symptômes dépressifs
Diabétiques	40	60,5	9,766	Dépression modérée à sévère
Enceintes	40	36,88	3,045	Dépression modérée
Diabétiques enceintes	40	63,01	10,322	Dépression sévère

L'échelle nous a permis de coter un degré différent de dépression chez les différents lots étudiés.

Le score total moyen des items chez le lot (T) est de (10.70). Ce score est inférieur à 17, ce qui traduit absence de tous symptômes dépressifs chez ces sujets.

En revanche, le score des items est supérieur à 17 chez les catégories D, E et D.E. Les symptômes dépressifs sont présents et à des niveaux différents ; la dépression est de modérée à sévère et sévère respectivement chez lots D et D.E, et de modérée chez le lot E. Nous constatons que le degré de dépression est beaucoup plus élevé chez le lot diabétique enceinte.

2.3.2. Comparaison du score des items chez les différents lots expérimentaux.

Afin de prouver la capacité de l'échelle Hamilton à différencier entre des échantillons normaux et perturbés. Les scores obtenus pour les échantillons : D, E et D.E ont été comparés entre elles (D vs D.E), (E vs D.E) et comparés à l'échantillon normal témoins (T). Les Scores sont exprimés par des moyennes et des écart-types.

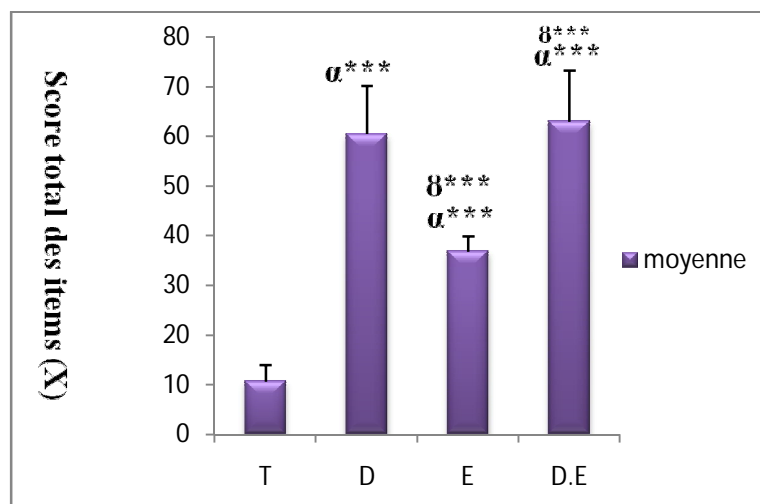


Figure 18 : Comparaison du score total des items intra et inter-lots : T ; D ; E ; D.E

La Comparaison du score total des items intra et inter-lots est présentée dans la Figure 18.

(α) Comparaison entre: témoin/diabétique, témoin/enceinte, témoin/diabétique enceinte

(β) Comparaison entre: diabétique et diabétique enceinte

(δ) Comparaison entre: enceinte et diabétique enceinte

(Ns: Non significant difference ; $P > 0.05$; * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$)

*** $p < 0.001$: différence hautement significative de T vs D, T vs E, T vs D.E et E vs D.E

P > 0.05 : NS aucune différence significative entre D vs D.E

Nous observons une différence hautement significative de T vs D, E, D.E et E vs D.E et qu'il existe des différences hautement significatives entre l'échantillon normal (T) et les échantillons diabétiques, enceintes, diabétiques enceintes et entre les lots enceintes et diabétiques enceintes avec aucune signification entre les lots diabétiques et diabétiques enceintes.

The image features a decorative graphic on the right side, consisting of three blue circles of varying sizes (large, medium, and large) arranged vertically. Each circle is composed of concentric layers of different shades of blue. Two thin, light blue lines intersect at the top left and extend diagonally across the page, framing the circles and the text.

DISCUSSION

Discussion

Au cours des dernières décennies, le diabète n'a cessé de progresser dans les pays à faibles et moyens revenus. L'âge auquel il se déclare a baissé d'une génération pour toucher les individus en âge de travailler et, plus récemment, les adolescents. Par conséquent, de plus en plus de femmes en âge de procréer ont le diabète et de plus en plus de grossesses sont compliquées par le diabète, qu'il soit diagnostiqué avant ou pendant la grossesse.

(Anderberg., 2009).

Les grossesses compliquées d'un diabète soit préexistant, soit apparu au cours de la grossesse « diabète gestationnel », restent des grossesses à risque de complications materno-foetales. La présence d'un diabète préexistant confère un risque surajouté de malformations foetales. La pathogénie de ces complications fait largement intervenir l'hyperglycémie mais d'autres facteurs encore mal connus pourraient être impliqués. (Buchanan., Xiang., 2005).

Le sujet de ce mémoire traite les effets d'une grossesse chez la femme diabétique connue en considérant les paramètres biochimiques, hormonaux et psychologiques.

Le glucose est le principal sucre de l'organisme. C'est lui qui apporte l'énergie à la plupart des cellules. Il obéit à une régulation très précise qui fait que sa concentration reste constante alors même que les apports alimentaires sont discontinus et sa consommation variable dépendant pour une bonne part des efforts des patients.

Cette régulation très précise peut être débordée au cours de certaines maladies (Friedman *et al* ; 1999). L'homéostasie des substrats énergétiques en général et du glucose en particulier, est réglée par l'action de nombreuses hormones. Schématiquement, il est pratique de regrouper ces hormones en deux groupes : d'une part, les hormones « anaboliques », représentées par l'insuline qui inhibe la mobilisation des substrats endogènes et abaisse la glycémie, et d'autre part, les hormones cataboliques de la contre-régulation à l'hypoglycémie appelées aussi hormones de stress, parmi lesquelles figure le glucagon, l'adrénaline, les glucocorticoïdes et l'hormone de croissance. Ces derniers stimulent la mobilisation des substrats énergétiques endogènes et tendent à augmenter la glycémie. Plus que les variations de concentration de ces hormones, l'équilibre entre ces deux groupes d'hormones, responsables du contre du flux de substrats métaboliques et leur concentration plasmatique. Ainsi, une prédominance des hormones anaboliques existe après prise alimentaire et favorise

le stockage des substrats énergétiques ; au contraire, l'effet des hormones cataboliques devient prépondérant lors d'un jeûne ou d'un exercice physique, favorisant l'utilisation des réserves énergétiques de l'organisme (Gerich, 1993).

Les hyperglycémies peuvent être dues à un diabète insulino-nécessitant ou non insulino-nécessitant, à une maladie pancréatique (pancréatite aigüe ou chronique) ou aboutissent souvent au diabète, à des causes décompensant : un diabète latent, grossesse, infection, stress (Kovacs *et al.*, 1997).

L'appréciation de nos résultats, en l'occurrence les variations de la concentration de la Glycémie a jeun chez les femmes diabétiques (D), enceintes (E) et diabétiques enceintes (D.E) (Figure10), a révélé une hyperglycémie chez ses sujets comparativement au groupe témoin (T), respectivement $(0,998 \pm 0,141)$, $(0,815 \pm 0,155)$, $(1,017 \pm 0,139)$, $(0,788 \pm 0,105)$.

Pour répondre aux exigences croissantes du fœtus, des ajustements métaboliques et hormonaux s'établissent chez la mère. Lors de la grossesse, le métabolisme du glucose est perturbé; la production du glucose hépatique est augmentée et son utilisation par les tissus diminue pour maintenir la croissance du fœtus (Di Cianni *et al.*, 2003). Lors d'une grossesse normale, l'homéostasie du glucose est maintenue grâce à une augmentation de la sécrétion d'insuline. Durant les deux premiers trimestres, un anabolisme tissulaire intense accompagne une sensibilité accrue à l'insuline, puis, au troisième trimestre, une insulino-résistance associée à une réduction de la sensibilité tissulaire à l'insuline jusqu'à 80% et à une augmentation de la sécrétion d'insuline se développe (Butte, 2000). Cette augmentation est associée à une hypertrophie et à une hyperplasie des cellules β du pancréas maternel (Van Assche *et al.*, 1978).

Le transport du glucose ce produit essentiellement de la mère vers le fœtus par diffusion facilitée (Evain-prion., Malassiné, 2010), d'où l'augmentation significative des taux du glucose chez les mères.

Le stress peut potentiellement participer au développement de l'hyperglycémie : mise en jeu du système sympathique, activation de la fonction corticotrope, sécrétion d'hormone de croissance avec augmentation de la production hépatique de glucose et diminution de sa clairance périphérique, libération d'endorphines inhibant la sécrétion d'insuline (Surwit *et al.*, 1992).

Le taux moyen de l'HbA1c des femmes diabétiques ($6,315 \pm 0,477$), enceintes ($5,795 \pm 0,399$) et diabétiques enceintes ($6,07 \pm 0,371$) est nettement supérieur à celui du groupe contrôle ($5,428 \pm 0,525$) et montre une différence très hautement significative ($P < 0,0001$) entre les lots suivants : (témoin, diabétique), (témoin, diabétique enceinte) et une différence très significative ($P < 0,01$) entre (témoin, enceinte).

Le terme d'HbA1c est réservé à l'HbA ayant fixé une molécule de glucose à l'extrémité N-terminal d'une ou deux chaînes β . La forme la plus répandue est celle où l'extrémité a fixé un glucose (Gillery, 2006).

L'HbA1c constitue un reflet de la glycémie moyenne des 4 à 8 semaines qui précède le dosage et constitue le marqueur de l'équilibre diabétique le plus employé à l'heure actuelle.

Selon les critères du DCCT, la valeur supérieure de l'intervalle de référence chez les sujets sains est de 6%. Il a été considéré que l'équilibre glycémique est correct si la valeur d'HbA1c est inférieure à 6,5%.

Dans le diabète de types 1 et 2, les données des études UKPDS permettent de fixer une valeur optimale de l'HbA1c sous la valeur seuil habituelle 6,5% et qu'une hausse de 1 % d'HbA1C s'accompagne d'une hausse de 10 % de la mortalité cardiovasculaire (UKDP38, 1998).

L'équilibre glycémique des témoins est normal, comme en atteste le taux de l'HbA1c, alors que celui des diabétiques, enceintes et diabétiques enceintes est anormal, car le taux moyen de l'HbA1c dans ce groupe est supérieure à 6,5%.

Nos résultats concernant ce paramètre, rejoignent ceux des différents travaux évaluant l'équilibre glycémique chez les diabétiques et les diabétiques enceintes.

D'après (Gillery, 2006), le taux élevé de l'HbA1c chez les diabétiques et les diabétiques enceintes est dû à l'hyperglycémie, signe majeur qui génère une augmentation de l'intensité des réactions de glycation non enzymatique caractérisée par la fixation d'oses simples (glucose) ou de leurs dérivés sur les groupements aminés des protéines.

Indispensable à la vie, le cholestérol tire son nom de grec *chole* (bile) et *stereos* (solide), puisqu'il a été découvert sous forme solide dans les calculs biliaires. C'est un constituant des membranes qui entourent les cellules et indispensable à la fabrication des hormones produites par les glandes sexuelles et surrénales. Ce composé, de nature lipidique, est en partie apporté

par l'alimentation (30%) et en partie synthétisé par l'organisme (foie : 70%) Ces valeurs se situent entre 1,50 et 2,59g/l, mais varient en fonction de l'âge de l'individu. (Tint *et al.*, 1994). Dans le sang, le cholestérol n'est pas soluble dans l'eau, il est porté par des protéines appelées lipoprotéines : les low density lipoprotein ou L.D.L qui prennent le cholestérol du foie. Il se dépose alors sur les artères : c'est le mauvais cholestérol.

Les high density lipoprotein ou H.D.L récupèrent le cholestérol déposé dans les vaisseaux et le ramènent au foie : c'est le bon cholestérol.

Le cholestérol n'est pas la seule graisse circulant dans le sang. Il existe une forme additionnelle : ce sont les triglycérides composés de 3 acides gras et du glycérol. Tous les surplus alimentaires en glucides, lipides en protéines peuvent se transformer en triglycérides. (Edison *et al.*, 2007).

Le taux moyen des triglycérides se situe au dessus de la limite supérieure chez les diabétiques ($2,461 \pm 1,081$) et s'avère plus augmenté que celui des sujets témoins ($1,286 \pm 0,481$), avec une différence statistique très hautement significative ($p < 0,0001$ ***).

D'après nos résultats, les femmes diabétiques ont présenté une hypertriglycéridémie, ces données concordent bien avec ceux de la littérature qui, selon, (Fabrizio., Delphine, 2006), ont rapporté que ce type de dyslipidémie s'observe fréquemment en situation d'insulinorésistance associée ou non à un diabète de type 1 ou 2.

Plus de 90 % des hypertriglycéridémies, sont liées à un excès de production hépatique de VLDL (Fabrizio., Delphine, 2006).

En présence d'une insulinorésistance, non seulement la mise en circulation des particules VLDL est exagérée, mais en plus un stockage augmenté de particules VLDL dans le foie conduit à la stéatose hépatique (Fabrizio., Delphine, 2006).

Des expériences menées par (Steind *et al.*, 1996), ont montré une dualité d'action des acides gras sur les cellules β pancréatiques : l'exposition pendant un bref délai (quelques heures) aux acides gras libres potentialisent la sécrétion d'insuline gluco-induite alors qu'une exposition chronique à des concentrations élevées d'acides gras l'inhibe, en particulier dans sa Sécrétion tardive (phase B de la sécrétion).

En outre, la grossesse humaine est caractérisée par une hyperlipidémie physiologique prononcée (Belo et *al.*, 2004). Durant une grossesse normale, les triglycérides plasmatiques s'accroissent de deux à quatre fois et le cholestérol, pour sa part, augmente de 25 à 50% (Potter., Nestel, 1979; Ordovas et *al.*, 1984; Piechota., Staszewski, 1992; Alvarez et *al.*, 1996). Cette augmentation sert à compenser les dépenses énergétiques maternelles mais surtout à supporter l'immense chantier en construction que représente le fœtus (Hornstra et *al.*, 1995) ainsi qu'à préparer le corps de la femme à l'accouchement et l'allaitement, se qui explique l'augmentation des taux de triglycérides chez les femmes enceintes et diabétiques enceintes comparativement au groupe témoin respectivement ($2,588 \pm 1,139$), ($2,473 \pm 1,082$), ($1,286 \pm 0,481$).

Au cours de diabète les anomalies du métabolisme lipidique apparaissent en première ligne ; il est bien établi que la dyslipidémie touche les diabétiques (Noriegacisneros et *al.*, 2012) et celle-ci est caractérisé par une surproduction des triglycérides et une augmentation du cholestérol total (Bruno, 2007).

Le taux moyen de HDL-cholestérol montre une baisse chez les femmes diabétiques ($0,474 \pm 0,121$), par rapport aux témoins ($0,597 \pm 0,081$).

Le rôle des particules HDL est de ramener le cholestérol des cellules périphériques vers le foie. Les particules HDL sont donc des particules enrichies du cholestérol périphérique (Fabrizio., Delphine, 2006).

D'après (Halimi, 2000), cette diminution du taux de HDL-cholestérol chez les diabétiques insulino-résistants peut être expliquée par la présence d'une enzyme particulière, la CETP (cholesterol ester transfer protein), dans le sang circulant, en condition d'insulino-résistance et d'hypertriglycéridémie, qui va entraîner un transfert des triglycérides, des VLDL vers les HDL en échange de cholestérol transféré des HDL vers les VLDL. Les particules HDL enrichies en triglycérides sont vite hydrolysées et, du fait de leur catabolisme accru, le taux sanguin de HDL-cholestérol diminue.

Les HDL protègent la cellule β contre l'effet apoptotique des LDL en inhibant le clivage de la caspase 3 et contrebalance les effets délétères des LDL oxydées sur la cellule β (Abderrahmani, 2007).

Dans notre travail, aucune différence significative n'est notée concernant les taux plasmatiques du HDL chez les femmes enceintes et diabétiques enceintes comparativement au groupe témoin respectivement ($0,543 \pm 0,114$), ($0,516 \pm 0,109$), ($0,597 \pm 0,081$).

Plusieurs études ont aussi montré des similitudes concernant les paramètres lipidiques et lipoprotéiques entre les femmes enceintes atteintes de diabète 1 et 2 comparés aux témoins (Akinci et al., 2011 ; Lauenborg, 2005 ; Marseille-Tremblay, 2008 ; Sokup et al., 2012 ; Vitoratos et al., 2002).

Par contre, les résultats de (Merzouk et al., 2000) montrent une augmentation significative des taux sériques des triglycérides et du taux de HDL des mères diabétiques comparés aux témoins. Ces différences peuvent être expliquées par le fait que, dans l'étude de (Merzouk et al., 2000), les mères diabétiques avaient des nouveau-nés macrocosmiques, signe de la présence d'un diabète plus grave.

Le LDL-cholestérol moyen des patientes diabétiques est supérieure à la limite du risque ($1,60 \pm 0,64$), alors que celui des témoins, est normal ($1,227 \pm 0,31$). Il y a une différence statistiquement significative entre les deux groupes.

Les LDL représentent en fait une classe de lipoprotéines hétérogène, dont on décrit deux sous-classes selon la densité et la taille : un phénotype dit A, regroupant les LDL de densité comprise entre 1,025 et 1,044, de diamètre supérieur à 25,5 nm, et un phénotype B, où les LDL sont plus denses (densité 1,044-1,060) et plus petites (diamètre inférieur à 25,5 nm) (Austin et al., 1990). Il est habituel de constater que la présence du phénotype B est associée à un risque plus élevé de développer une coronaropathie, et ce, pour deux raisons essentielles : d'une part les LDL petites et denses sont moins bien reconnues par le récepteur B/E et s'accumulent donc plus facilement dans les macrophages constitutifs de la plaque d'athérosclérose, et d'autre part, elles sont plus sensibles au phénomène athérogène d'oxydation (De Graaf et al., 1991).

L'incidence du phénotype B est augmentée chez le diabétique (Haffner et al., 1994).

Cette constatation s'explique par certaines particularités du métabolisme des triglycérides ; en effet, l'hypertriglycéridémie, commune chez le diabétique, stimule l'action de la protéine de transfert des esters de cholestérol (CETP) aboutissant à l'enrichissement en triglycérides des particules LDL (Lahdenpera et al., 1995). D'ailleurs, lorsque la triglycéridémie plasmatique

dépasse 1,80 g/l voire déjà 1,50 g/l, les LDL de petite taille deviennent prédominantes (Lahdenperä et *al.*, 1996).

La principale caractéristique du profil lipidique est l'apparition de concentrations plasmatiques de TG deux à trois fois supérieures aux concentrations prégestationnelles (Fahraeus et *al.*, 1985). Le maximum est atteint au troisième trimestre de grossesse (en moyenne 2,85 g/l) et le retour aux concentrations prégravidiqes s'effectue, en général, six semaines après la délivrance (Salameh., Mastrogiannis, 1994). Ces modifications sont directement en rapport avec une augmentation de la synthèse hépatique des lipoprotéines de très basse densité (VLDL), transporteurs des TG endogènes. Une forte corrélation a été établie entre TG plasmatiques et œstrogènes, rendant compte de la synthèse accrue de VLDL sous l'effet du niveau élevé d'œstrogènes relatif à la grossesse (Piechota., Staszewski, 1992).

Les concentrations plasmatiques de cholestérol subissent des variations : elles sont en augmentation de 50% à 60% par rapport à la période prégravidique. Ces variations de cholestérolémie résultent de l'augmentation, d'une part, des VLDL et, d'autre part, des LDL, qui en sont le sous-produit (augmentation d'environ 36% au cours de la grossesse, 1,71g/l au troisième trimestre en moyenne). Il existe une évolution parallèle de l'apolipoprotéine B, qui est l'apoprotéine de structure des VLDL et LDL, avec une augmentation de 56% tout au long de la gestation. L'élévation des concentrations des LDL au cours de la grossesse est secondaire à la conversion accrue des VLDL, qui fait plus que compenser une clairance des LDL accélérée par l'action stimulante des œstrogènes vis-à-vis de l'activité des récepteurs des LDL (Kovanen et *al.*, 1979). Cela explique l'augmentation des taux de LDL chez les femmes enceintes et diabétiques enceintes comparativement au groupe témoin respectivement (2,035 ±0,469), (1,88 ±0,435), (1,227±0,31).

Proportionnellement à l'augmentation de la perfusion rénale, le volume des reins augmente d'environ 1 cm sur le plus grand axe. Il apparait, surtout à droite, une augmentation du volume des calices, des bassinets et des uretères dont le péristaltisme diminue. On observe aussi une chute de la pression urétrale qui s'aggrave avec l'âge de la grossesse, expliquant qu'une femme sur trois présente une incontinence urinaire au neuvième mois. Enfin, il existe une stase urinaire pouvant favoriser les infections urinaires hautes, justifiant la recherche de bactériurie (Frimat, 2012).

Sous l'effet d'une synthèse de monoxyde d'azote, une vasodilatation artérielle systémique apparaît très précocement au cours de la grossesse (Schrier, 2010). Il en résulte une augmentation du débit cardiaque maternel de 30% à 50% au cours du premier trimestre et de la fréquence cardiaque de 20% à 30%.

Le flux plasmatique rénal augmente de 50% à 85% entre la conception et le milieu de la grossesse, puis il diminue de 13% à 22%, en restant supérieur à celui de la femme non gravidique. Dès la fin du premier mois de grossesse, le débit de filtration glomérulaire augmente de 25%. Cette augmentation atteint 50% vers les quatrième et cinquième mois, et persiste jusqu'au huitième mois de grossesse, période à partir de laquelle un retour à la normale s'amorce progressivement pour revenir aux valeurs prégravidiqes dans les trois mois suivant l'accouchement (Sturgiss *et al.*, 1994).

Le taux d'urée plasmatique diminue dans des proportions encore plus importantes que la créatininémie, du fait d'une dilution et d'une augmentation de la synthèse protéique avec augmentation de la clairance de l'urée (Jungers, 2004), se qui est le cas chez les femmes enceintes de notre étude car on note une diminution très hautement significative des taux d'urée comparativement au groupe témoin respectivement ($0,17 \pm 0,072$), ($0,285 \pm 0,119$).

L'augmentation de la filtration glomérulaire se traduit par une diminution de la créatininémie, qui passe d'une valeur moyenne de $75 \mu\text{mol/l}$ avant la grossesse à $50-60 \mu\text{mol/l}$ au cours des deuxième et troisième trimestres, (Jungers, 2004). Ainsi, une concentration de la créatinine plasmatique de $75 \mu\text{mol/l}$, qui serait normale en dehors de la grossesse, peut traduire une insuffisance rénale débutante chez une femme enceinte. Ce qui explique la diminution des taux de créatinine chez les femmes enceintes comparativement au groupe témoin respectivement ($5,525 \pm 1,158$), ($6,912 \pm 1,357$).

Les complications sont liées à l'hyperglycémie chronique et aux facteurs de risques cardiovasculaires associés (Stratton *et al.*, 2001). Elles sont nombreuses et touchent plusieurs organes, suite à une micro ou macro-angiopathie. Cependant, certains patients sont protégés malgré un mauvais contrôle glycémique (Stratton *et al.*, 2001).

La néphropathie diabétique est un problème majeur chez les patients diabétiques. Elle se définit par une atteinte glomérulaire spécifique du diabète. L'atteinte glomérulaire se caractérise par une destruction progressive de celle-ci, par sclérose, et hyalinose sous les

effets combinés de la macro et de la micro-angiopathie, de l'ischémie et de l'hypertension. Ceci aboutit au développement d'une insuffisance rénale chronique avec réduction progressive de la clearance de la créatinine jusqu'au stade ultime de l'insuffisance rénale terminale (Collart, 2003).

Dans notre travail, les résultats ont montré que le taux d'urée a augmenté chez les femmes diabétiques ($0,408 \pm 0,138$) et diabétiques enceintes ($0,425 \pm 0,136$) par rapport aux témoins ($0,285 \pm 0,119$). Il est évident qu'une augmentation de l'urée sanguine traduit un déficit de la fonction d'excrétion des reins (Richet, 2003). Plus la fonction rénale est altérée plus l'urée s'accumule dans le sang et devient un facteur toxique (Vanholder, 2003) du fait que l'insuffisance rénale par acidose métabolique qu'elle induit, est responsable d'un catabolisme musculaire exagéré (Vanholder, 2003).

En outre, le taux de l'urée sanguine dépend de nombreux facteurs tels que les apports protidiques et l'hydratation (Roland et al., 2011). Cependant, selon Dussol et al., 2011, le dosage de l'urée sanguine est moins précis pour évaluer la fonction rénale que celui de la créatinine et doit donc être abandonné (Dussol, 2011).

La créatinine est considérée depuis longtemps comme le meilleur marqueur endogène de la filtration glomérulaire (Tsinalis., Binet, 2006). Les résultats de la créatinine plasmatique qui montre une augmentation très significative chez les femmes diabétiques ($7,912 \pm 1,375$) et diabétiques enceintes ($7,94 \pm 1,491$) comparativement au groupe témoin ($6,912 \pm 1,357$) ont permis de constater une corrélation claire entre le taux de la créatinine plasmatique et le degré de la complication rénale.

D'où viennent ces angoisses et les handicapantes poussées d'adrénaline qui peuvent carrément empoisonner la vie d'un individu, précisément, on l'ignore. En revanche, on sait que certains facteurs contribuent à déclencher des phobies : le stress, des événements traumatisants liés à l'enfance, des prédispositions génétiques, des troubles biologiques (désordres thyroïdiens...). (Ledoux, 1994).

Le stress est l'état qui résulte d'une pression appliquée à un organisme ou une structure.

Cette pression peut être causée chez les humains par des demandes internes ou externes qui sont les agents du stress encore appelés stressseurs.

Il en résulte une cascade de réactions nerveuses et hormonales destinées à déclencher le mécanisme de survie qui représente la réponse fuite – agressivité (Reynaud, 1999).

Le stress déclenche alors une cascade de sécrétions hormonales et de réactions nerveuses complexes impliquant différentes structures du cerveau reliées à l'hypophyse et aux glandes surrénales.

Lors de la réaction d'alerte des signaux provenant de l'environnement ou du corps, sont interprétés par le système limbique comme une menace pour l'homéostasie, il déclenche un signal d'alarme. Lors de cette réaction, le locus coeruleus (LC) joue un rôle clé. En effet, ce groupement de neurones noradrénergiques, localisé dans le pons, est impliqué dans le maintien de la vigilance et est très sensible aux stimuli internes ou externes à l'organisme. Ce noyau a des projections vers de multiples régions du SNC, notamment le système limbique, l'hypothalamus et le cortex cérébral (Galinowski., Lôo, 2003). Pratiquement, toute l'activation des différents systèmes endocriniens et neuro-végétatifs par le stress provient de ce système d'activation du tronc cérébral.

Les structures impliquées dans la réponse au stress sont, d'une part le cortex cérébral (le cerveau intelligent) sur les aires sensorielles du cortex qui reçoivent l'information provenant du thalamus et le lobe temporal pour le rappel des expériences passées (mémoire implicite), et d'autre part, au niveau du cerveau limbique (cerveau émotionnel et viscéral composé du thalamus, de l'hypothalamus, de l'amygdale, de l'hippocampe), qui sont des structures impliquées dans les besoins et les pulsions primitives telles que l'excitation sexuelle, la colère, l'agressivité et la récompense (Thurin, 2003). Le thalamus est le centre spécialisé dans la gestion des messages en provenance des organes sensoriels – olfactif, visuel, auditif, kinesthésiques – lesquels sont, ensuite, dirigés vers les aires spécifiques du cortex cérébral.

L'hypothalamus : qui est la structure sensible à l'action des stressseurs émotionnels libère Les hormones ou les neurotransmetteurs nécessaires à la mise en place de la réponse fuite agressivité par le biais d'une activation du système nerveux autonome (SNA). L'hypothalamus, par le biais de ses connexions au locus coeruleus, peut aussi stimuler la sécrétion de la noradrénaline, un neurotransmetteur essentiel au fonctionnement du SNC.

A ce niveau, le stress est déclenché par des hormones (cortisol, adrénaline, noradrénaline provenant des glandes surrénales) avec pour conséquence une libération de

neurotransmetteurs destinés à activer ou à bloquer la transmission de l'influx nerveux dans les synapses (Haour., Crumeyrolle Arias, 2003).

Le noyau paraventriculaire (PVN) reçoit l'information provenant des noyaux amygdaliens, De l'hippocampe, du cortex préfrontal et du locus ceruleus. Le noyau paraventriculaire à son tour est relié à l'hypophyse, aux centres du tronc cérébral et la moelle épinière qui commandent le système nerveux végétatif. Ainsi, le noyau paraventriculaire est une région essentielle pour l'intégration des réponses neuroendocriniennes et végétatives au stress (Haour., Crumeyrolle Arias, 2003). Les neurones principaux stimulent la sécrétion d'ACTH. La stimulation de ces neurones au cours du stress entraîne la libération de CRH dans la circulation du système porte hypophysaire à partir de l'hypothalamus. La vasopressine exerce un effet potentialisateur sur le CRH pour la libération de l'ACTH. Celle-ci agit à son tour sur les cellules de la cortico-surrénale qui libèrent le cortisol, dont l'élévation freine le système par rétrocontrôle négatif à plusieurs niveaux (hypophyse, hypothalamus, hippocampe) (Hoen *et al.*, 2002).

Le cortisol, appelé hormone du stress, car elle intervient principalement dans la réponse au stress physique ou psychique, est une hormone stéroïde fabriquée à partir du cholestérol par les glandes surrénales. Sa sécrétion s'effectue sous commande d'hormones issues de l'hypophyse et de l'hypothalamus. Elle suit un rythme circadien, mais en cas de stress, un « pic » de cortisol a lieu.

La sécrétion de cortisol déclenche divers processus générateurs d'énergie qui ont pour but de fournir au cerveau un apport en énergie suffisant pour préparer la personne à faire face aux agents de stress. Outre cette fonction d'hormone « du stress », le cortisol joue un rôle déterminant dans la presque totalité des systèmes physiologiques, intervenant notamment dans la régulation de la tension artérielle, de la fonction cardio vasculaire, du métabolisme des glucides et de la fonction immunitaire (Devos., Preiser, 2002).

La sécrétion du cortisol dans le sang est régulée par un système de rétroaction sensible.

L'hormone adénocorticotrope (ACTH), synthétisée et sécrétée par l'hypophyse, stimule la Production de cortisol par les surrénales. La sécrétion d'ACTH est régulée par la corticolibérine (CRF), une hormone libérée par l'hypothalamus. Lorsque le taux de cortisol est suffisant, un système de rétroaction négative signale à l'hypophyse et à l'hypothalamus de réduire la sécrétion d'ACTH et de CRF. La majeure partie du cortisol dans le plasma est liée à

la globuline fixant les corticostéroïdes (transcortine). Le cortisol se fixe aux récepteurs spécifiques des glucocorticoïdes dans le cytoplasme, puis le complexe hormone-récepteur migre dans le noyau où il se lie à des éléments de réponse spécifique de l'ADN, modulant alors la transcription génétique et ayant ultérieurement une incidence sur un grand nombre de systèmes physiologiques. Le cortisol stimule notamment un grand nombre de procédés qui interviennent dans l'augmentation du taux de glucose dans le sang et le maintien d'une glycémie normale. En présence de cortisol, les protéines musculaires se décomposent, ce qui donne lieu à la libération d'acides aminés dans la circulation (Vila, 2003).

Le foie utilise ces acides aminés pour synthétiser du glucose. Le cortisol est également une source d'énergie pour les muscles, en provoquant la libération d'acides gras des cellules adipeuses et en inhibant l'assimilation de glucose dans les tissus musculaires et adipeux, contribuant de ce fait au maintien du glucose (Vila, 2003).

Un sujet prédisposé à une situation de stress réagit dans un premier temps par une hypersécrétion de CRF, une hypersécrétion d'ACTH, et une hypersécrétion de cortisol, et secondairement par les surrénales qui s'hypertrophient, l'hypercortisolémie s'autonomise, et l'hypersensibilité des récepteurs aux glucocorticoïdes (avec normalisation des taux d'ACTH). Dans notre étude, nous avons enregistré une augmentation de la teneur plasmatique en Cortisol pour les femmes diabétiques ($14,95 \pm 4,619$) et diabétiques enceintes ($15,845 \pm 4,846$). Une cortisolémie très significativement haute chez les femmes enceintes ($17,612 \pm 4,669$) comparée au groupe témoin ($13,927 \pm 4,932$).

Le stress peut potentiellement participer au développement d'une hyperglycémie: mise en jeu du système sympathique, activation de la fonction corticotrope, sécrétion d'hormone de croissance avec augmentation de la production hépatique de glucose et diminution de sa clairance périphérique, libération d'endorphines inhibant la sécrétion d'insuline (Surwit., Schneider., Feinglos, 1992).

La responsabilité des émotions dans la survenue du diabète avait déjà été évoquée dès 1684 par Willis (Willis, 1679). Des études animales ont mis en évidence une action hyperglycémiant des catécholamines libérées suite à des stressseurs expérimentaux: "réponse de combat" (Cannon, 1941., Carter et *al.*, 1987).

Chez le " BB Wistar rat", animal connu pour développer une insulite auto-immune au bout de quelques mois, il a été démontré qu'un stress expérimental permettait de raccourcir le délai de survenue de la maladie (Surwit., Schneider., Feinglos, 1992).

Des évènements de vie qualifiés de "stressants" (décès, chômage chez l'adulte; familles dysfonctionnelles chez l'enfant) sont rapportés en plus grand nombre que des populations contrôles dans les trois années précédant le début de la maladie (Robinson., Fuller, 1985., Robinson et *al.*, 1988., Vialletes et *al.*, 1989) pour l'adulte ou chez des enfants diabétiques au cours des deux premières années de la vie (Therlund et *al.*, 1995).

Ces résultats posent donc la question soit d'un rôle précipitant du stress dans le déclenchement de la maladie (Robinson., Fuller, 1985., Robinson et *al.*, 1988., Vialletes et *al.*, 1989), soit d'une interaction plus directe de type psycho-immunologique dans l'étiopathogénie du DID et DNID (Therlund et *al.*, 1995).

Cependant en l'absence d'études prospectives chez l'adulte sur de larges effectifs, on ne peut à ce jour valider ces hypothèses.

Les études expérimentales animales ont montré, chez des rats ayant un diabète chimiquement induit, que le stress entraînait une hyperglycémie (Bellush., Rowland, 1989). Cependant, les modèles animaux ne sont pas satisfaisants (conditions expérimentales de stress, hyperglycémies induites non contrôlées par l'insuline). Ainsi, de façon paradoxale, il a été rapporté chez le rat que des chocs électriques pouvaient inhiber le développement d'un diabète chimiquement induit (streptozocine) (Surwit., Schneider., Feinglos, 1992).

Les résultats des études expérimentales ayant évalué chez l'homme le retentissement du stress sur l'équilibre métabolique sont aussi contradictoires: hyperglycémie après un entretien psychiatrique stressant (Hinkle., Wolf, 1952), absence d'influence sur la glycémie d'épreuves de calcul mental (Kemmer., Bisping., Steingruber, 1986), augmentation de la glycémie après un haut niveau de nuisance sonore chez des sujets initialement en hyperglycémie et diminution de la glycémie chez des sujets initialement en hypoglycémie (Bradley, 1982). Les patients présentant un diabète instable (plus de 10 hypoglycémies par mois, hyperglycémies fréquentes) sont plus sensibles à l'action d'une bande vidéo stressante (augmentation du cortisol, de l'ACTH, de la fréquence cardiaque) que des sujets bien équilibrés sur le plan métabolique (Dutour et *al.*, 1996).

Chez des diabétiques adultes ou juvéniles, des évènements de vie tels que des : difficultés socioprofessionnelles ou conjugales, des problèmes somatiques (sans lien avec le diabète) (Dutour et *al.*, 1996., Peyrot., Merry., Kruger, 1999., Roy M., Collier., Roy A, 1994., Wrigley., Mayou, 1991), des stress familiaux à type de familles dysfonctionnelles (Chase., Jackson, 1981., Viner., MCGrath., Trudinger, 1996) ont été associés au déséquilibre métabolique à court terme (hyperglycémie) mais aussi à moyen terme (élévation de l'HBA1C). Cependant, ce lien entre évènements de vie stressants et déséquilibre métabolique passe plus probablement par une mauvaise compliance impliquant en outre des stratégies de "coping" inefficaces (Peyrot., Merry., Kruger, 1999., Spiess et *al.*, 1994) que par une action directe type neurobiologique des "stresseurs" sur la glycémie.

Les modifications physiques et fonctionnelles de la gestation entraînent des mouvements affectifs variables : tantôt agréables avec sentiments de toute puissance, d'exaltation (la grossesse représente un état de complétude imaginaire, une preuve de fertilité), tantôt désagréable avec inconfort et anxiété.

Des réactions psychologiques plus intenses, pathologiques peuvent survenir : parfois désir de grossesse sans désir d'enfant ou refus de la grossesse avec irritabilité, anxiété et dépression.

La dépression est une maladie fréquente et sévère, responsable d'une souffrance personnelle et familiale importante. Selon une étude de la revue médecine Liège (2006), elle touche un tiers de la population et sa prévalence est en constante augmentation. Malgré un âge moyen d'apparition de 40 ans, elle est présente dans toutes les tranches d'âge, avec une nette augmentation ces dernières années chez les jeunes.

Le trouble dépressif chronique peut atteindre 10 à 20% des sujets déprimés. La dépression est associée à une morbidité significative et un haut risque de mortalité par suicide. La même étude indique que la dépression résistante est un problème fréquemment rencontré en pratique clinique. 30 à 45% des patients déprimés traités par antidépresseurs ne répondent pas ou seulement partiellement au traitement. Il reste chez ces patients des symptômes dépressifs résiduels, associés à un mauvais pronostic et à un risque élevé de rechute. La dépression résistante est ainsi associée non seulement à une souffrance personnelle et familiale importante, mais aussi à un coût social et économique important.

La dépression selon l'OMS est l'une des principales causes d'années de vies perdues soit par baisse de l'espérance de vie soit par incapacité. Par ses complications évolutives, l'OMS

considère que la dépression sera en 2020 au deuxième rang des maladies en termes de cause d'incapacité, juste après les maladies cardio-vasculaires, mais avant les cancers.

Les maladies chroniques (cancer, diabète, maladie rhumatismale....) et certaines pathologies mentales comme les troubles anxieux sont souvent associés à une dépression. Selon le rapport du ministère français de la santé, un tiers des personnes (34,7%) présentant un état dépressif caractérisé indique avoir cessé leur travail en raison de problèmes psychologiques. Le nombre moyen de jours d'arrêt est de 81 jours (108 jours pour un épisode sévère et 10 jours pour un épisode léger). Le risque de décès par suicide est 10 fois plus élevé chez les patients déprimés que dans la population générale.

Le diabète et la dépression sont 2 affections fréquentes coexistant souvent chez une même personne. Il semble que cette association soit reliée par l'hormone du stress : le cortisol.

Chez les sujets déprimés, il y aurait une hyperactivité de l'axe de sécrétion du cortisol, hormone qui favorise l'hyperglycémie. Le cortisol diminuerait la sensibilité à l'insuline, rendant le corps plus résistant à l'action de l'insuline ou insulino-résistance. Cette insulino-résistance est un élément physiopathologique fondamental dans la survenue du diabète. En plus de la libération de cortisol, il y aurait une activité immuno-inflammatoire accrue avec sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (hormones produites par des cellules Non endocrines) (Adam., Evrard, 2005). Selon l'Association canadienne de diabète, la dépression frappe 2 fois plus de sujets diabétiques comparativement à la population générale (Ainsworth et *al.*, 1978). Selon une méta-analyse portant sur des diabétiques, le taux de dépression grimpe jusqu'à 17,6 % par rapport à 9,8% chez les sujets non diabétiques (Alford., Beck, 1997). Il semble exister, en dépit des controverses, une corrélation entre la dépression et la résistance à l'insuline chez les patients non diabétiques ou pré-diabétiques. La dépression semble aussi être un facteur de risque du diabète, car dans une méta-analyse publiée en 2007 la dépression symptomatique accroît de 37 % le risque de présenter un diabète subséquent (Andler., Bailly., Davoine, 1987., Andler, 1989). Parmi les antidépresseurs, ceux appartenant à la classe des tricycliques semblent avoir le plus d'effet sur l'élévation de la glycémie.

D'autres classes d'antidépresseurs accroissent le risque de prise de poids. D'où certaines règles d'or pour la prescription d'un antidépresseur. Il faut choisir un antidépresseur auquel est associé le plus faible risque de gain pondéral, commencer par prescrire la plus faible dose et surtout éviter le plus possible une association avec un antipsychotique atypique (Adam.,

Evrard, 2005). Ces études sont en rapport avec nos résultats qui montre la présence d'une dépression modérée à sévère chez les femmes diabétiques ($60,5 \pm 9,766$) et sévère chez les femmes diabétiques enceintes ($63,01 \pm 10,322$) comparativement au groupe témoin ($10,70 \pm 3,351$) qui traduit absence de tous symptômes dépressifs.

L'annonce du diagnostic du diabète suscite chez le patient toute une gamme d'émotions dont la crainte des conséquences de la maladie et les risques qui y sont associés. C'est un moment parfois déstabilisateur et souvent de grande détresse pour le patient qui a besoin d'aide pour accepter et apprivoiser sa maladie. En effet, le diagnostic du diabète peut être générateur de troubles psychologiques ou peut exacerber ceux qui existaient déjà, entravant la bonne observance du traitement. On rapporte que plus de 40% des patients diabétiques présentent des troubles anxieux. Les troubles anxieux généralisés sont plus fréquents chez les diabétiques que dans la population générale, 32% contre 14%. De même, les symptômes dépressifs sont plus courants chez les diabétiques. D'où la nécessité de procéder régulièrement au dépistage de la dépression et de l'anxiété qui peuvent entraver le fonctionnement normal du diabétique.

Les maladies mentales constituent non seulement un terreau fertile pour le développement du diabète mais aussi prédisposent les sujets atteints aux complications graves du diabète mal équilibré. L'équilibre du diabète repose sur un trépied dont les piliers sont la diète, l'exercice physique et la médication. La présence d'une maladie mentale grave, telle la schizophrénie ou la dépression majeure, entrave la mise en place de ce trépied. En effet, les patients déprimés sont 3 fois plus susceptibles que les autres de ne pas observer leur traitement (DiMatteo, 2000). Ainsi, la dépression chez les diabétiques accroît le risque d'une piètre maîtrise métabolique, d'une piètre alimentation, d'une mauvaise adhérence médicamenteuse et d'une qualité de vie réduite. (Anderl, 1989., Ciechanowski, 2000., Hänninen, 1999) Dans des analyses assez récentes, il a été établi une corrélation forte entre les scores élevés de dépression, le mauvais équilibre du diabète attesté sur l'hémoglobine glyquée ou HbA1c (c'est un test sanguin qui sert de baromètre pour apprécier l'équilibre glycémique chez les diabétiques) et l'apparition d'une rétinopathie (atteinte du fond de l'œil chez le diabétique) (Roy, 2007). De même, ces scores élevés de dépression ont permis de prédire une augmentation de 54 % du risque de mortalité chez des patients diabétiques (Zhang, 2005).

Comparées aux hommes, les femmes sont plus vulnérables aux troubles de la santé mentale, notamment aux troubles mentaux courants tels que la dépression ou l'anxiété (World Health Organisation, 2001). Le risque de développer une dépression unipolaire chez les femmes est estimé à deux fois ce risque chez les hommes (Maier, 1999). La grossesse et le postpartum sont des moments particuliers dans la vie d'une femme. Des études récentes ont estimé qu'environ 10% des femmes enceintes et 13% des mères en période de postpartum souffraient de troubles mentaux, en particulier de dépression ou d'anxiété (Witt, 2010 ; Stewart, 2011). Des facteurs de risque sociaux, psychologiques ou biologiques ont été identifiés mais leurs interactions et rôles respectifs sont encore débattus (Lancaster, 2010 ; Fisher, 2013).

Les troubles de la santé mentale pendant la grossesse ont probablement un impact négatif à court-terme et à long-terme pour la santé de la femme ainsi que pour la santé physique et mentale de l'enfant. Ces données reposent notamment sur la notion de « programmation fœtale » selon laquelle, pendant des périodes critiques de la vie prénatale, l'expression du génotype peut être entravée par des changements dans l'environnement hormonal et nutritionnel du fœtus, laissant des séquelles permanentes au niveau de plusieurs structures et fonctions physiologiques (Barker, 1986 ; Kapoor, 2006). Pour les troubles mentaux courants tels que la dépression, l'anxiété ou le stress prénatal, plusieurs travaux ont montré que la survenue de ces troubles augmentait le risque de survenue de comportements à risque et de complications pendant la grossesse tels que la consommation de tabac et d'alcool, la pré-éclampsie, le retard de croissance intra-utérin, l'accouchement par césarienne, la naissance d'un enfant prématuré ou de petit poids de naissance (Grote, 2010 ; Stewart, 2011 ; Beydoun, 2008).

Dans notre étude l'échelle d'évaluation de la dépression d'Hamilton (Hamilton, 1960) nous a permis de coter un degré de dépression modéré chez les femmes enceintes ($36,88 \pm 3,045$) et sévère chez les femmes diabétiques enceintes ($63,01 \pm 10,322$) comparativement au groupe témoin ($10,70 \pm 3,351$) qui ne montre aucun symptômes dépressifs.

L'évolution de ce trouble mentale au cours de la grossesse a été décrite dans plusieurs études. Dans l'étude de (Teixeira, 2009) les symptômes de dépression maternelle prénatale décroissaient progressivement au cours de la grossesse ; les symptômes d'anxiété maternelle prénatale étaient moins importants au 2ème trimestre de la grossesse, comparés au 1er et au 3ème trimestre (Teixeira, 2009). La fréquence d'une comorbidité de symptômes dépressifs et

anxieux était plus importante au 1er trimestre de la grossesse. Dans d'autres études, les symptômes de dépression maternelle prénatale semblaient plus fréquents à partir du 2ème trimestre de grossesse (Sohr-Preston, 2006 ; Evans, 2001 ; Setse, 2009). Enfin, dans certaines études, les symptômes dépressifs ou anxieux étaient stables au cours de la grossesse (Heron, 2004 ; Li, 2012). Par ailleurs, la survenue d'une dépression ou d'une anxiété au cours de la grossesse sont des facteurs de risque de survenue d'une dépression maternelle dans le post-partum.

Enfin, de nombreuses études ont décrit les facteurs de risque de survenue de troubles mentaux pendant la grossesse: niveau socio-économique faible, antécédents de troubles psychiatriques, isolement social, mauvaise relation avec le conjoint, âge jeune, grossesse non désirée, consommation de tabac ou d'alcool, présence de violences conjugales, présence d'une affection médicale (Ban, 2012 ; Lancaster, 2010 ; Hobfoll, 1995). Les facteurs de protection étaient notamment ceux liés aux compétences psychosociales des femmes. Dans l'étude de (Evans, 2001), l'optimisme de la mère était inversement corrélé à la survenue d'une dépression pendant la grossesse (Evans, 2012).

The background features a decorative graphic consisting of three blue circles of varying sizes, each composed of concentric rings in different shades of blue. These circles are arranged in a vertical line, with the largest at the top and bottom, and a smaller one in the middle. Two thin, light blue lines intersect at the top left, forming a large 'V' shape that frames the central text and circles.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Le diabète est une maladie chronique causée par une carence ou un défaut d'utilisation de l'insuline entraînant un excès de sucre dans le sang. Partout dans le monde, le diabète ne cesse de progresser et les femmes semblent autant touchées que les hommes. Toutefois, le diabète touche les femmes de manière unique, par son impact au cours de la grossesse et la menace qu'il pose à la santé de la mère et de l'enfant.

Le pourcentage de femmes diabétiques enceintes serait ainsi trois fois plus élevé chez les patientes dépressives. Le phénomène se manifeste également dans l'autre sens puisque les femmes enceintes ayant une glycémie augmentée ont une probabilité quatre fois plus importante que les autres de devoir faire face à une dépression.

Au terme de ce travail nous pouvons avancer que la grossesse entraîne des modifications physiologiques de l'organisme maternel chez les femmes diabétiques. Celle-ci peut modifier les seuils de certains paramètres biochimiques, tels que ceux du bilan lipidique qui sont augmentés.

La grossesse constitue un état d'hyperinsulinisme et d'insulinorésistance.

La fonction rénale est modifiée chez les femmes diabétiques enceintes en raison de l'augmentation du débit sanguin et du débit de filtration glomérulaire.

Des atteintes altérant la sphère neuro-endocrinologique causées par le diabète et la grossesse ont été signalées par la littérature. Nous l'avons démontré par l'appréciation des taux du cortisol matinal, ou nous avons enregistré une hypercortisolémie qui indique clairement des perturbations de l'axe corticotrope.

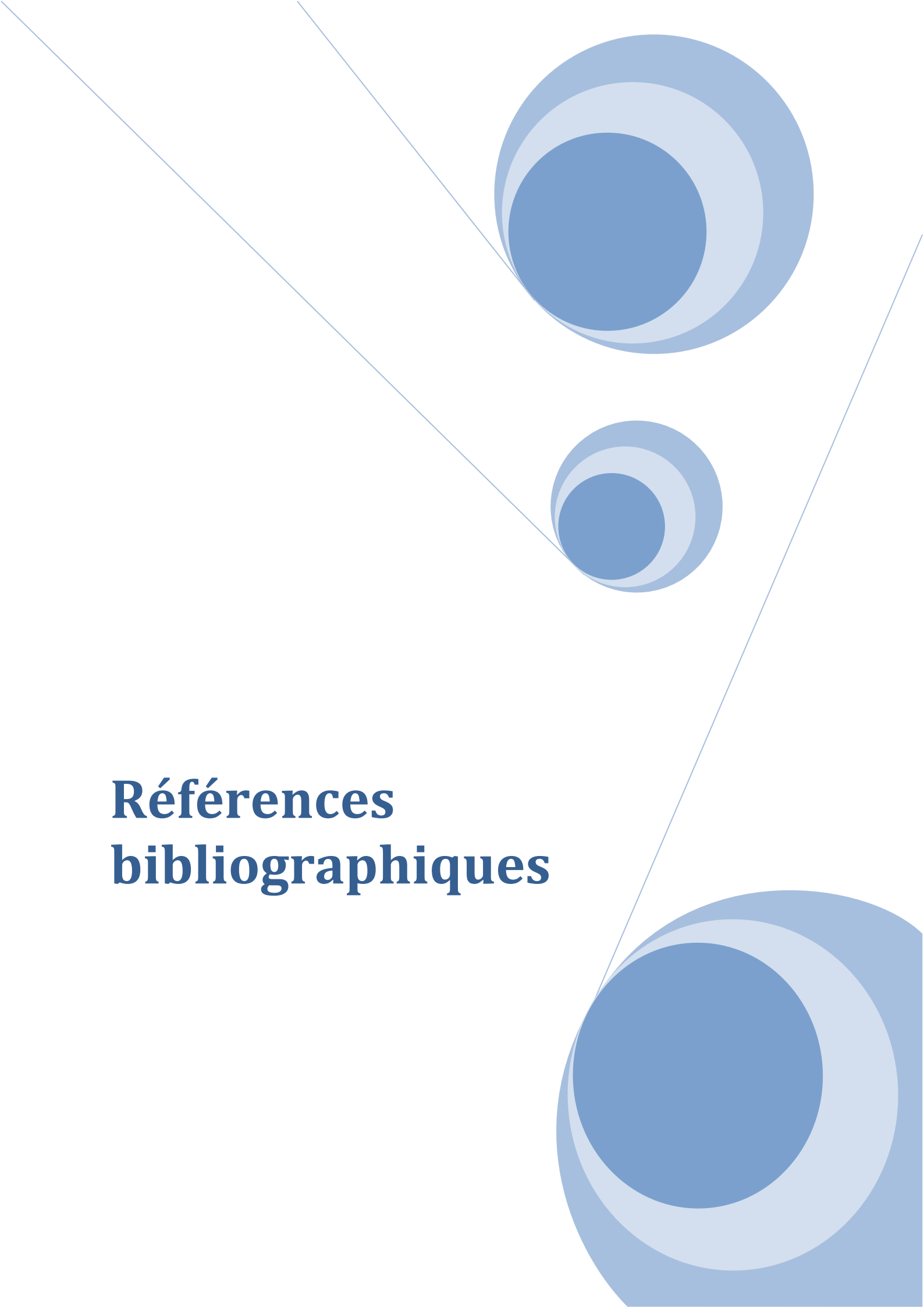
Des perturbations émotionnelles ont été observées chez les femmes diabétiques enceintes notamment la dépression, évaluée dans notre cas par une échelle clinique standardisée l'échelle Hamilton.

A partir de ces résultats, il serait souhaitable d'envisager les perspectives suivantes :

- ✚ Evaluation des paramètres du stress oxydatif.

- ✚ Dosage des neurotransmetteurs : Sérotonine, Dopamine.

- ✚ L'immunité doit être appréciée par des niveaux de cytokines cérébrales et leurs niveaux circulants.
- ✚ Dépister les facteurs de risque prédisposant à un trouble psychique du post-partum.

The page features a decorative graphic consisting of three blue circles of varying sizes, each with a darker blue center and a lighter blue outer ring. These circles are arranged in a vertical line, with the largest at the top and bottom, and a smaller one in the middle. Two thin blue lines intersect at the center of the middle circle, forming an 'X' shape that extends towards the corners of the page.

Références bibliographiques

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Aaron D.C; Tyrell J.B., 1994. Glucocorticoids and adrenal androgen in Greensoan F.S., Baxter J.D. (Eds). Basic and clinical endocrinology. 4eme edition. Appleton and Lounge.USA.307.

Abderrahmani A., Niederhauser G., Favre D., 2007. Human high-density lipoprotein particles prevent activation of the JNK pathway induced by human oxidised low-density lipoprotein particles in pancreatic beta cells. *Diabetologia* 2007 ; 50 : 1304-14.

Adam C., Evrard F., 2005. *Donner des émotions aux agents conversationnels.* Grenoble, Workshop Agents Conversationnels Animés.

Ainsworth M.D., Blehar M.C., Waters E., Wall S., 1978. *Patterns of attachment: Assessed in the strange situation and at home.*

Akinci B., Celtik A., Genc S., 2011. Evaluation of postpartum carbohydrate intolerance and cardiovascular risk factors in women with type 2 diabetes. *Gynecological endocrinology.* 27:361-367.

Alford B.A., Beck A.T., 1997. Hillsdale, NJ, Lawrence Erlbaum. *The integrative power of cognitive therapy.* New York, Guilford Press.

Alvarez J.J., Montelongo A., Iglesias A., Lasuncion M.A., Herrera E., 1996. Longitudinal study on lipoprotein profile, hight density lipoprotein subclass, and postheparin lipases during gestation in woman. *J lipid Res.* 37:299-308.

Anderberg E., Berntorp K., Crang-Svalenius E., 2009. Diabetes and pregnancy: women's opinions about the care provided during the childbearing year. *Scand J CaringSci.* 23(1) : 161-170.

Andler D., Bailly F., Davoine F., 1987. *D'une Science à l'Autre,* Paris, Seuil.

Andler D., 1989. Sciences cognitives, Encycloaedia Universalis, 6, 65-74.

Angst J., 1999. Major depression in 1998: are we providing optimal therapy? *Journal of Psychiatry,* 60, 5-9.

- Apa., 1980.** Diagnostic and statistical manual of mental disorders (3^aed.)(DSM-III), Washington, D.C., American Psychiatric Association (trad. Cast. En Barcelona, Masson, 1984).
- Attal – Jérôme., 2009.** État de stress post-traumatique et état de stress aigu. P 970.
- Avignon., Monnier., 1999.** Homeostasie glucidique et insulinoresistance. Application aux situations de stress. *Nutrition Clinique et Metabolisme*, vol.13, n°1, p. 5-16.
- Austin M.A., King M.C., Vranizan K.M., Krauss R.M., 1990.** Atherogenic lipoprotein phenotype: a proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation* 82: 495-506.
- Bach J.F., 1994.** Insulin-dependent diabetes mellitus as an autoimmune disease. *Endocr Rev*; 15: 516-20.
- Baik S.Y; Gonzales J. J; Bowers B. J; Anthony J. S; Tidjani B., Susman J.L., 2010.** Reinvention of depression instruments by primary care clinicians. *Ann Fam Med*. Jun; 8 (3):224–30.
- Ban L., Tata L.J., West J., Fiaschi L., Gibson J.E., 2012.** Live and non-live pregnancy outcomes among women with depression and anxiety: a population-based study. *PLoS One*; 7(8):e43462.
- Barbier D., 1983.** The problematics of depression. *Presse Médicale Paris Fr.* 2004 Feb 14; 33 (3):194–200.
- Barker D.J., Osmond C., 1986.** Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet*;1(8489):1077-81.
- Bécard M., Vambergue A., Coulon C., Fermont C., Pirard E., Fontaine P., Deruelle P., 2010.** Diabète prégestationnel et grossesse. *EMC Gynécologie/Obstétrique* ; 5-042-C-25.
- Bellush L., Rowland N.E., 1989.** Stress and behavior in streptozotocin diabetic rats: biochemical correlates of passive learning. *Behav Neurosci*, 103: 144-150.

- Belo L., Caslake M., Santos-Silva A., Molnar Bayer Castro E., Pereira-Leite L., Quintanilha A., Rebelo 1., 2004.** LDL size, total antioxidant status and oxidized LDL in normal human pregnancy: a longitudinal study. *Artherosclerosis*. 177:391-399.
- Beydoun H., Saftlas A.F., 2008.** Physical and mental health outcomes of prenatal maternal stress in human and animal studies: a review of recent evidence. *Paediatr Perinat Epidemiol*; 22(5):438-66.
- Bouchard S., Cyr C., 2000.** Recherche psychosociale. Pour harmoniser recherche et pratique. Québec : Presses de l'Université du Québec. p. 242-62.
- Bradley C., 1982.** Psychophysiological aspects of the management of diabetes mellitus. *Int J Ment Health*, 11: 117-132.
- Brochier T., 1995.** *Dépression et maladies anxieuses*. In: Olié JP, Poirier MF, Loo H (Eds), *Les maladies dépressives*, Paris, Flammarion.
- Brody S.C., Harris R., Lohr K., 2003.** Screening for gestational diabetes: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Obstet Gynecol*;101:380-92.
- Bruno F., 2007.** Adipokines : au coeur de la relation entre obésité et insulino-résistance. *John LibbeyEurotext .Mt Cardio Volume 3, Numéro 1, Janvier-Février 2007*.
- Buchanan T.A., Xiang A.H., 2005.** Gestational diabetes mellitus. *J Clin Invest*. Mar; 115(3):485-91.
- Butte N.F., 2000.** Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational diabetes mellitus. *Am. J. Clin. Nutr.* 71(suppl):1256-1261.
- Cardot H., Rouillon F., 1995.** Evolution à long terme des dépressions: épidémiologie et clinique. *L'Encéphale*, sp. II, 51-59.
- Carter W.R., Herman J., Stokes K., Cox D.J., 1987.** Promotion of diabetes onset by stress in BB rat. *Diabetologia*, 30: 674-675.
- Cannon W.B., 1941.** Bodily changes in pain, hunger, fear and rage. New York: MacMillan.

Catalano P.M., 1994. Carbohydrate metabolism and gestational diabetes. *Clin Obstet Gynecol* ; 37 : 25-38.

Chabry C., Phelippeau J. P., 2005. Prise en charge ambulatoire de la dépression chez l'adulte. Expression des besoins par les médecins généralistes. URCAM ILE Fr.

Chase H.P., Jackson G.G., 1981. Stress and sugar control in children with IDDM. *J Pediatr* ,98: 1011-1013.

CEDARD., 1991. Hormonologie de la grossesse. *In Physiologie de la grossesse.* Paris :Masson, p. 171-181.

Ciechanowski T.L., 2000. *Arch Inter Med*; 160: 3278.

Claude J., Thurin J. M., 2002. Stress, immunité et physiologie du système nerveux.

Cohen J. J., Claman N. H., 1971. Thymus-marrow immunocompetence V. Hydrocortisone resistant cells and process in the hemolytic antibody response of mice. *J. Exp. Med.*, 133, 1026.

Collège national des gynécologues et obstétriciens français et Société francophone du diabète. Recommandations pour la pratique clinique: Le diabète gestationnel. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* **2010**;39:S1-S342.

Collart F., 2003. Insuffisance rénale, protéinurie et néphropathie diabétique. *Rev. Med. Brux.*, 4 : 257-62.

Cremniter D; Guelfi J. D; Fourestié V., Fermanian J., 1995. Analysis of the terms used by general practitioners to characterize patients considered by them as depressed. A prospective study on 682 patients. *J Affect Disord*, Aug 18;34(4):311–8.

Crowther C.A., Hiller J.E., Moss J.R., Mcphee A.J., Jeffries W.S., Robinson J.S., 2005. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med*; 352: 2477-86.

DeFronzo R.A., Ferraninni E., 1991. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*; 14: 173-9.

De Graaf J., Hak-Memmers H.L.M., Hectors M.P.C., Demacker P.N.M., Hendricks J.C.M., Stalenhoef A.F.H., 1991. Enhanced susceptibility to *in vitro* oxidation of the dense low density lipoprotein subfraction in healthy subjects. *Arterioscler Thromb* 11: 298-306.

Delarue., Laville., Romon., 2004. Utilisation des substrats energetiques. *Cahiers de Nutrition et de Dietetique*, vol. 39, n°5, p. 360-364.

Devos P., Preiser J.C., 2002. Développements récents pour la prise en charge de la glycémie du patient de soins intensifs. *Revue médicale Suisse*. Numéro 2414 ; 533-51.

Dhabhar F. S; McEven B. S., Spencer R. L., 1997. Adaptation to prolonged or repeated stress: comparison between rat strains showing intrinsic differences in reactivity to acute stress. *Neuroendocrinology*. 65 (5) : 360–368.

Di Cianni G., Miccoli R., Volpe L., Lencioni C., Del Prato S., 2003. Intermediate metabolism in normal pregnancy and in gestational diabetes. *Diabetes. Metab. Res. Rev.* 19(4):259-270.

DiMatteo P.S., 2000. *Arch Intern med*; 160:2101.

Docherty J.P., 1997. Barriers to the diagnosis of depression in primary care. *Journal of clinical psychiatry*, 58, 5-10.

Dominique C., Jean C. P., Francois G., 2005. Traite d'Obstetrique 1ere edition. Paris : Flammarion; 57 : 574-584. Nombre de pages 1154.

Dussol B., 2011. Methodes d'exploration de la fonction rénale : intérêt et limites des formules permettant d'estimer la fonction rénale ; Immuno-analyse et biologie spécialisée. 26 : 6-12.

Dutour A., Boiteau V., Dadoun F., Feissel A., Atlan C., Oliver C., 1996. Hormonal response to stress in brittle diabetes. *Psychoneuroendocrinology*, 21, 6: 525-543.

Duval F., 2003. Endocrinologie et psychiatrie. *Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Psychiatrie*, 37- 640-A-10, p 28.

Edison R.J., Berg K., Remaley A., 2007. Adverse birth outcome among mothers with low serum cholesterol, *Pediatrics* 120, 723-733.

- El-Faize A., 2006.** Conduite à tenir au cours de l'association diabète et grossesse expérience du service de la maternité Suissi durant une période de un an entre Mars 2004 et Mars 2005 (à propos de 72 cas). Thèse de Med n°161/ Rabat.
- Evain-Brion Daniele., 2002.** Hormones placentaires humaines. *Nutrition Clinique et Metabolisme*, vol. 16, n°3, p. 206-209.
- Evain-Brion D., Malassiné A., 2010.** Le placenta humain. Paris lavoisier. 20-25,50- 54,195.
- Evans E.C., Bullock L.F., 2012.** Optimism and other psychosocial influences on antenatal depression: a systematic review. *Nurs Health Sci*; 14(3):352-61.
- Evans J., Heron J., Francomb H., Oke S., Golding J., 2001.** Cohort study of depressed mood during pregnancy and after childbirth. *BMJ*;323(7307):257-60.
- Fabrizio Andreelli., Delphine Jacquier., 2006.** Place du foie dans le métabolisme des lipoprotéines Hépatogastro; 13(3): 185-90.
- Fahraeus L., Larsson-Cohn U., Wallentin L., 1985.** Plasma lipoprotein subfractions during normal pregnancy. *Obstet Gynecol*;66:468.
- Fauci A.S., 1975.** Mechanisms of corticosteroid action on lymphocyte subpopulations T. Redistribution of circulating T and B-lymphocytes to the bone marrow. *Immunology*, 28, 669.
- Fauci A.S., Dale D.C., 1974.** The effect of In Vitro hydrocortisone on subpopulations of human lymphocytes. *J. Clin. Invest*, 53, 240.
- Fauci A.S., Dale D.C., 1975.** The effect of hydrocortisone on the kinetics of human lymphocytes. *Blood*, 46, 235.
- Fisher J., Tran T., Duc Tran T., Dwyer T., Nguyen T., Casey G.J., 2013.** Prevalence and risk factors for symptoms of common mental disorders in early and late pregnancy in Vietnamese women: a prospective population-based study. *J Affect Disord*; 146(2):213-9.
- Fredenrich A., 2000.** LDL-cholestérol chez le diabétique. *Médecine Thérapeutique Endocrinologie & Reproduction*; 2 (3): 235-40.

Friedewald W.T., Levy R.I., Fredrickson D.S., 1972. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 18 : 499-502.

Friedman S., Villa G., Timsit J., Boitard C., Mouren Simeoni M.C., 1999. Troubles des conduites alimentaires et équilibre métabolique dans une population de jeunes adultes diabétiques insulinodépendants. *Med Psychol*, 195: 282-285.

Frimat L., 2012. Grossesse au cours des maladies rénales chronique. Encyclopédie MédicoChirurgicale 18-067-H-10-S.047-C-10. Volume 9.

Galinowski A., Lôo H., 2003. Biologie du stress. *Annales Médico- psychologiques*, 161: 797-803.

Galtier., Brunet., Bringer., 2010. Diabète et grossesse. In *Diabetologie*. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, p. 305-316.

Gerich J.E., 1993. Control of glycemia. *Baillères Clin Endocrinol. Metab.* 7 : 551-86.

Gillery P., 2000. Forces et limites du dosage de l'HbA1c: Le point de vue du biologiste. Journée annuelle de l'Hotel-Dieu. 195-202.

Gillery P., 2006. Stress oxydant et glycation des protéines au cours du diabète sucré. *Annales de Biologie Clinique*; 64(4): 309-14.

Golden S.H., Lazo M., Carnethon M., 2008. « Examining a bidirectional association between depressive symptoms and diabetes », *JAMA*, vol. 299, n° 23, p. 2751-2759.

Grimaldi., 2009. *Traite de diabetologie*. 2eme edition. Paris : Flammarion Medecine-Sciences. 1044 p.

Grimaldi., Jacqueminet., Heurtier., Bosquet., Masseboeuf., Halbron., Sachon., 2005. *Guide pratique du diabète*. 3eme edition. Issy-les-Moulineaux :Masson, 271 p.

Grote N.K., Bridge J.A., Gavin A.R., Melville J.L., Iyengar S., Katon W.J., 2010. A meta-analysis of depression during pregnancy and the risk of preterm birth, low birth weight, and intrauterine growth restriction. *Arch Gen Psychiatry*; 67(10):1012-24.

Haffner S.M., Mykkanen L., Stern M.P., Paldi M., Howard B.V., 1994. Greater effect of diabetes on LDL size in women than in men. *Diabetes Care* 17: 1164-1171.

Halimi S., 2000. Dyslipidémies des diabètes et des états d'insulino-résistance *Néphrologie* 21 (7): 345-346.

Hamilton M., 1960. A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 23, 56-62.

Hänninen J.A., 1999. *Diabetes Care*;222 :997.

Haour F., Crumeyrolle Arias M., 2003. In Thurin J.M., Bauman N. Stress, pathologie et immunité. Médecine-Sciences Flammarion, p287.

Hecketsweiler., Bernadette., Philippe., 2004. *Voyage en Biochimie. Circuits en biochimie humaine, nutritionnelle et métabolique.* 3eme édition. Paris, Amsterdam, New York : Elsevier. 72 p.

Hecketsweiler B., Hecketsweiler P., 2006. *Voyage en biochimie* 3e édition, ELSEVIER,4, P 11.

Heron J., O'Connor T.G., Evans J., Golding J., Glover V., Team A.S., 2004. The course of anxiety and depression through pregnancy and the postpartum in a community sample. *J Affect Disord*; 80(1):65-73.

Hinkle L.E., Wolf S., 1952. Importance of life stress in course and management of diabetes mellitus. *JAMA*, 48: 513-520.

Hobfoll S., Ritter C., Lavin J., Hulsizer M., Cameron R., 1995. Depression prevalence and incidence among inner-city pregnant and postpartum women. *J Consult Clin Psychol*; 63(3):445-53.

Hodge J.E., 1955. The Amadori rearrangement. *Adv Carbohydr Chem*; 10 : 169-205.

Hoën S., Asehnoune K., Brailly-Tabard S., Mazoit J.X., Benhamou D., Moine P., Edouard A.R., 2002. Réponse cortisolienne à la stimulation corticotrope chez les patients polytraumatisés: influence du choc hémorragique. *Anesthesiology*; 97: 807-813.

Homstra G., AI M.D.M., van Houwelingen A.C., Foreman-van Drongelen M.M.H.P., 1995. Essential fatty acid in pregnancy and early human development. *Obstet Gynecol Reprod Biol.* 61:57-62.

Janssens G., 2006. Répertoire d'analyses de Biologie clinique. Troisième édition; 49-81.

Jordan I., Audra P., Putet G., 2007. Nouveau-nés de mère diabétique. *EMC Pédiatrie* ; 4-002-S-50.

Jungers P., 2004. Néphropathie et grossesse. *AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine* 5-0590.

Kapoor A., Dunn E., Kostaki A., Andrews M.H., Matthews S.G., 2006. Fetal programming of hypothalamo-pituitary-adrenal function: prenatal stress and glucocorticoids. *J Physiol*; 572(Pt 1):31-44.

Kemmer F.W., Bisping R., Steingruber H.J., 1986. Psychological stress and metabolic control in patients with type I Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*, 314: 1078-1084.

Kovacs M., Goldston D., Obrovsky D.S., Bonar L.K., 1997. Psychiatric Disorders in youths with IDDM: Rates and Risk factors. *Diabetes care*, 20,1: 36-43.

Kovanen P.T., Brown M.S., Goldstein J.L., 1979. Increased binding of low density lipoprotein to liver membranes from rats treated with 17 alpha ethinyl estradiol. *J Biol Chem*; 252:11367.

Lahdenpera S., Sane T., Vuorinen-Markkola H., Knudsen P., Taskinen M.R., 1995. LDL particle sizes in mildly hypertriglyceridemic subjects: no relation to insulin-resistance or diabetes. *Atherosclerosis* 113: 227-236.

Lahdenperä S., Syväne M., Kahri J., Taskinen M.R., 1996. Regulation of low-density lipoprotein particle size distribution in non-insulin dependent diabetes and coronary disease: importance of serum triglycerides. *Diabetologia* 39: 453-461.

Lancaster C., Gold K., Flynn H., Yoo H., Marcus S., Davis M., 2010. Risk factors for depressive symptoms during pregnancy: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol*; 202(1):5-14.

Lansac., Magnin., 2008. *Obstetrique pour le praticien*. 5eme edition. Issy-les-Moulineaux : Elsevier-Masson. 497 p.

Lauenborg J., 2005. The prevalence of the metabolic syndrome in a danish population of women with previous gestational diabetes mellitus is three-fold higher than in the general population. *J Clin Endocrinol Metab.* 90:4004-4010.

Ledoux J., 1994. Émotion, mémoire et cerveau, *Pour La Science*, 202 : 50-57.

Li J., Mao J., Du Y., Morris J.L., Gong G., Xiong X., 2012. Health-related quality of life among pregnant women with and without depression in Hubei, China. *Matern Child Health J*; 16(7):1355-63.

Linsel-Nitschke P., 2005. HDL is a target in the treatment of athérosclérotique cardiovascular disease. *Nature Reviews*; 4: 193-205.

Long S. E., Thomson W. L., Sonne Marker R. E., Pound B. K., Burdin J. A., 1984. TC - 99 mGlycoheptonale estimation of glomerular filtration: correlation with endogenous creatinine clearance. *Clinical Med. USA*, 9, nOS.

Lowdermilk., Deitra Leonard., 2012. *Maternity & women's health Care*. 10e éd., Maryland Heights, Elsevier Mosby, 975 p.

Maier W., Gänsicke M., Gater R., Rezaki M., Tiemens B., Urzúa R.F., 1999. Gender differences in the prevalence of depression: a survey in primary care. *J Affect Disord*;53(3):241- 52.

Marshall., Bangert., Raynaud., 2005. Pathologies du métabolisme glucidique. In *Biochimie médicale : physiopathologie et diagnostic*. Paris : Elsevier, p.185-208.

Marseille-Tremblay C., 2008. Impact of maternal circulating cholesterol and diabetes mellitus on lipid metabolism in human term placenta. *Mol Reprod Dev.* 75:1053-1054.

Matsuzaki Y., Kawaguchi E., Morita Y., 1996. Evaluation of two kinds of réagents for direct determination of HDL-Cholestérol. *J Anal Bio-Sc*; 19: 419-427. *Care.*; 8(4): 367-372.

Merzouk H., Meghelli-Bouchenak M., Loukidi B., Prost J., Belleville J., 2000. Impaired serum lipids and lipoproteins in fetal macrosomia related to maternal obesity. *Biology of the Neonate.* 77:17-24.

- Monassier., 2005.** Les anti-inflammatoires stéroïdiens. p 3.
- Murray., Grannier., Mayes., Rodwell., 1995.** Gluconeogenese et controle de la glycemie. *In* *Precis de Biochimie HARPER*. Quebec : Les Presses de l'Universite Laval, p. 217-228.
- Myara A., Couteau D. C., Courillon F., Chauffert M., Texin F., 1994.** L'acide urique. *Gaz. Méd. de France*, 101, 22 : 14-16.
- Noriega-Cisneros R., Ortiz-Ávila O., Esquivel-Gutiérrez E., Clemente-Guerrero M., Manzo-Avalos S., Salgado-Garciglia R., Cortés-Rojo C., Boldogh I., SaavedraMolina A., 2012.** Hypolipidemic Activity of *Eryngium carlinae* on Streptozotocin Induced Diabetic Rats. *BiochemRes Int*.5: 10.1155.
- Ordovas J.M., Pocovi M., Grande F., 1984.** Plasma lipids and cholesterol esterification rate during pregnancy. *ObstetGynecol*. 63:20-25.
- Perlemuter., Selam., 2003.** COLLIN DE L'HORTET. *Diabete et maladies,metaboliques*. 4eme edition. Paris : Masson, 407 p.
- Peyrot M., Merry J.F., Kruger D.F., 1999.** A biopsychosocial model of glycemic control in diabetes:stress, coping and regimen adherence. *J Health Soc Behav*, 40,2: 141-158.
- Piechota W., Staszewski A., 1992.** Reference ranges of lipids and apolipoproteinsIn pregnancy. *Eur J ObstetGynecolReprodBiol*. 45:27-35.
- Potter J.M., Nestel P.J., 1979.** The hyperlipidemia of pregnancy in normal and complicated pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 133: 165-170?
- Reynaud M., 1999.** Reflexions autour de la physiopathologie de la depression et du PTSD. Ed Albin Michel. Paris.
- Richet G., 2003.** Introduction du dosage de l'urée sanguine en pathologie rénale. *Néphrologie et thérapeutique*. 1 : 265- 68.
- Roland M., Guiard E., Kerras A., Jacquot C., 2011.** Pourquoi la clairance da la créatinine doit-elle céder la place aux formules d'estimation du DFG ? ; *Revue francophone des laboratoires*. 429 Bis : 28-31.

- Robinson N., Fuller J.H., 1985.** Role of life events and difficulties in the onset of diabetes mellitus. *J Psychosom. Res*, 29:, 583-591.
- Robinson N., Lloyd C., Fuller J.H., Yateman N., 1988.** Psychosocial factors and the onset of type 1 diabetes. *Diabetic Med*, 6: 53-58.
- Roy M., Collier B., Roy A., 1994.** Excess of depressive symptoms and life events among diabetics. *Compr Psychiatry*, 35, 2, 129-31.
- Roy M.S., 2007.** *Psychosom Med*; 69 :537.
- Salameh W.A., Mastrogiannis D.S; 1994.** Maternal hyperlipidemia in pregnancy. *Clin Obstet Gynaecol*; 37:66-77.
- Santen G; Gomeni R; Danhof M., Pasqua O. D., 2008.** Sensitivity of the individual items of the Hamilton depression rating scale to response and its consequences for the assessment of efficacy. *Journal of Psychiatric Research* 42, 1000– 1009.
- Schrier R.W., 2010.** Systemic arterial vasodilatation, vasopressin, and vasopressinase in pregnancy. *Jam Soc Nephrol*; 21: 570-2.
- Seematter., Chiolero., Tappy., 2009.** Metabolisme du glucose en situation physiologique. *Annales francaises d'anesthesie et de reanimation*, vol. 28, n°5, p. 175-180.
- Setse R., Grogan R., Pham L., Cooper L.A., Strobino D., Powe N.R., 2009.** Longitudinal study of depressive symptoms and health-related quality of life during pregnancy and after delivery: the Health Status in Pregnancy (HIP) study. *Matern Child Health J*; 13(5):577-87.
- Sohr-Preston S.L., Scaramella L.V., 2006.** Implications of timing of maternal depressive symptoms for early cognitive and language development. *Clin Child Fam Psychol Rev*; 9(1):65-83.
- Sokup A., Graczyk B., Graczyk K., 2012.** Triglycerides as an early pathophysiological marker of endothelial dysfunction in women with a previous history of gestational diabetes. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 91:182-188.

- Spiess K., Sachs G., Moser G., Pietschmann P., Prager R., 1994.** Psychological moderator variables and metabolic control in recent onset type 1 diabetic patients. A two year longitudinal study. *J Psychosom Res* , 3: 249-258.
- Sqalli Houssaini FZ., 2010.** Diabète et grossesse (Etude retrospective à propos de 45 cas). Thèse de Med n° 044/ Fès.
- Stein D., Esser V., Stevenson B.E., Lan E K.E., Whiteside J.H., Daniels M.B., Chen S., McGarry J.D., 1996.** Essentiality of circulating fatty acids for glucose-stimulated insulin secretion in the fasted rat, *J. clin. Invest*; 97: 2728- 2735.
- Stewart D.E., 2011.** Clinical practice. Depression during pregnancy. *N Engl J Med*;365(17):1605-11.
- Stratton I.M., Kohner E.M., Aldington S.J., Turner R.C., 2001.** UKPDS 50 : Risk factors for incidence and progression of retinopathy in type II diabetes over 6 years from diagnosis : *Diabetologia*. 44: 713-22.
- Sturgiss S.N., 1994.** Renal hemodynamic and tubular function in human pregnancy. *Baillieres in Clin Obstet Gynaecol*; 8: 209-34.
- Surwit R.S., Schneider M.S., Feinglos M.N., 1992.** Stress and Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* ; 15,10 :1413-1422.
- Teixeira C., Figueiredo B., Conde A., Pacheco A., Costa R., 2009.** Anxiety and depression during pregnancy in women and men. *J Affect Disord*; 119(1-3):142-8.
- Therlund M.G., Dahlquist G., Hansson K., Ivarsson S.A., 1995.** Psychological Stress and the onset of IDDM in children. A case Control Study. *Diabetes Care*, 18, 10 : 1323-1329.
- Thivolet C., Nicolino M., Monbeig S., 2002.** Combination of autoantibody markers and risk for development of type 1 diabetes: results from a large french cohort of family members. *Diabetes Metab (Paris)*; 28: 279-85.
- Thurin J.M., 2003.** Le stress pathologie et immunité. *Med Science. Flammarion* ; 25-33.

Tietz N.W., 2006. Clinical Guide to Laboratory Tests, 4e edition. Philadelphie: WB Saunders; 444-451.

Tint G.S., Elias E.R., 1994. Detective cholesterol biosynthesis associated with the smithleml- Opitz Syndrom, N.Engl.J.Med.330, 107-113.

Trinder P., 1969. Determination of glucose in blood using glucose oxidase with an alternative oxygen receptor. *Ann Clin. Biochem.* 6: 24-27.

Tsatsaris., Fournier., Malassine., Evain-Brion., 2010. La placentation humaine. In Traite d'obstetrique/ coordonne par Loic Marpeau ; avec la collaboration du College national des sages-femmes et l'Association francaise des sagesfemmes enseignantes. Issy-les-Moulineaux : Elsevier-Masson, p. 3-13.

Tsinalis D., Binet I., 2006. Appreciation de la fonction rénale : Créatinémie, Urée, et filtration glomérulaire. *Forum. Med. Suisse.* 6 : 414-19.

Tylee A., Gastpar M., Lepine J.P., Mendlewicz J., 1999. Depression II (depression research In European Society II): A patient survey of the symptoms, disability and current management of depression in the community *International Clinical Psychopharmacology*, 14, 139-151.

Ukdp38., 1998. Tight blood pressure and risk factor and macrovascular complications in diabetes type 2. *BMJ?* 317 7036713.

Ulrich P., Cerami A., 2001. "Protein glycation, diabetes, and aging." *Recent Prog Horm Res* 56: 1-21.

Vambergue., Valat., Dufour., Cazaubiel., Fontaine., Puech., 2002. Devenir de la mere et de l'enfant. *Journal de Gynecologie Obstetrique et Biologie de la Reproduction*, vol. 31, supp. n°6, p. 4S30-38.

Van Assche F.A., Aerts L., De Prins F.A., 1978. A morphological study of the endocrine pancreas in human pregnancy. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 85:818-820.

Vanholder R., 2003. Uremic toxins . *Nephrologie* : vol. 24 No. 07 : 373-76.

Vaubourdolle., 2004. Biochimie clinique. Allan Gaw, Michael J. Murphy, Robert A. Cowan, Denis St. J. O'Reilly, Michael J. Stewart, James Shepherd. Paris: Elsevier. 169 p.

Vella A., Service F.J., O'Brien P.C., 2003. Glucose counterregulatory hormones in the 72-hour fast. *Endocr Pract*; 9: 115-8.

Vialletes B., Ozanon J.P., Kaplansky S., Farnarier C., Sauvaget E., Lassman-vague V., Vague P., 1989. Stress antecedents and immune status in recently diagnose type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetes Metab*, 15: 45-50.

Vila G., 2003. Aide d'urgence au soutien psychologique dans une classe lorsqu'un événement grave intervient. *Archives de pédiatrie*(10): 742-747.

Viner R., MCGrath M., Trudinger P., 1996. Family stress and metabolic control in diabetes. *Arch Dis Child*, 74, 5: 418-21.

Vitoratos N., Kassanos D., Salamalekis E., Sirisratidis C.H., Baimacou E., Creatsas G., 2002. Maternal homocysteine levels and plasma lipids in type 2 diabetes: Is there any relationship? *J Obstet Gynaecol*. 22: 366-369.

Wahlefeld A.W., Bergmeyer H.U., 1974. *Methods of Enzymatic Analysis*. 2 édition. New York, NY: Academic Press Inc, 1974: 1831.

William M., Barron., Marshall D., Lindheimer., John M., Davison., 1991. *Medecine de la femme enceinte* 1ere édition. Paris :Flammarion ; 3 : 73-101. Nombre de pages 652.

Willis T., 1679. *Pharmaceutice rationalis or an excitation of thoperations of medecine in human bodies*. IN: *The Works of Thomas Willis*. London: Dring, Harper, Leigh.

Witt W.P., DeLeire T., Hagen E.W., Wichmann M.A., Wisk L.E., Spear H.A., 2010. The prevalence and determinants of antepartum mental health problems among women in the USA: a nationally representative population-based study. *Arch Womens Ment Health*;13(5):425-37.

World Health Organization., 1999. *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications*. Geneva.

World Health Organization., 2001. Gender disparities in mental health.

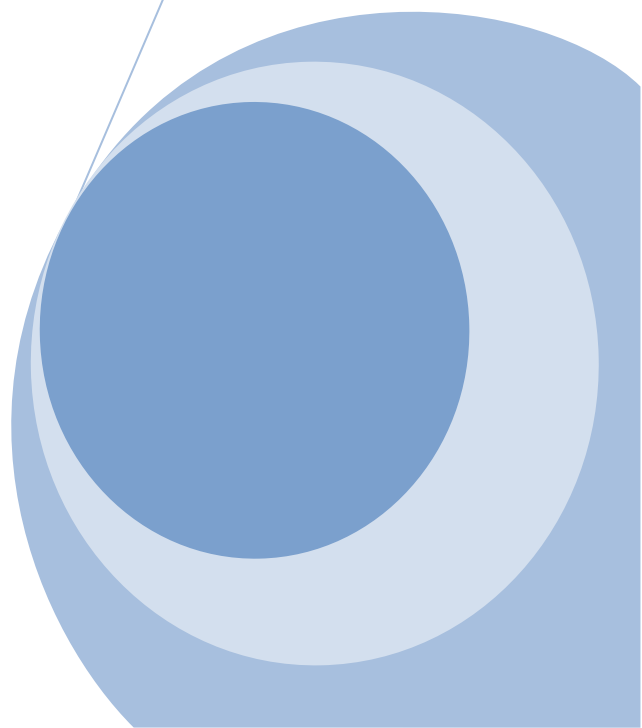
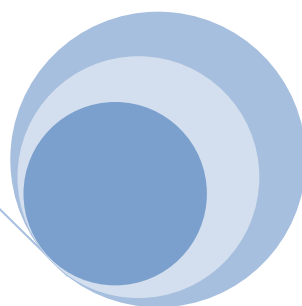
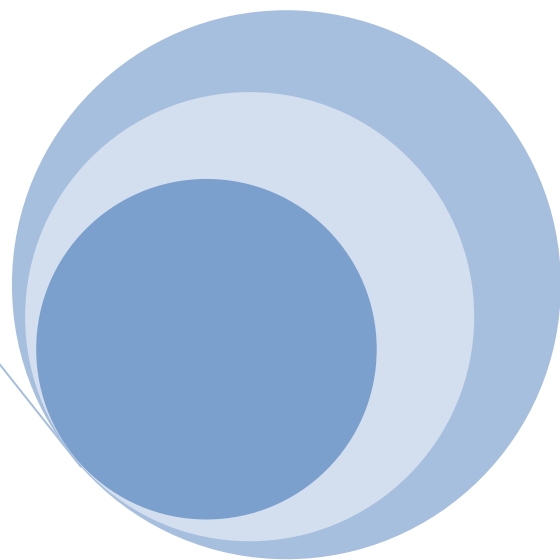
Wrigley M., Mayou R., 1991. Psychosocial factors and admission for poor glycemic control: a study of psychological and social factors in poorly controlled insulin dependent diabetic patients. *J Psychosom Res*, 35: 335-3.

Yu D. T.Y., Clements P. J., Paulus H. E., Peter J. B., Levy J., Barnett E., 1974. Human lymphocyte subpopulations- Effect of corticosteroids. *J. Clin. Invest*, 53, 565.

Zhang X., 2005. *Am J Epidemiol*; 161 :652.

Zimmerman M; Chelminski I, Posternak M., 2004a. A review of studies of the Hamilton depression rating scale in healthy controls: Implications for the definition of remission in treatment studies of depression. *Journal of Nervous and Mental Disease* 192, 595–601.

ANNEXES





Scholars Research Library

Der Pharmacia Lettre, 2016, 8 (20):63-67
(<http://scholarsresearchlibrary.com/archive.html>)



Clinical outcomes of pregnancy in women with type 1 diabetes

Hamri Ahlem^{1*}, Bouzidi Zoubir², Boukhris Nadia^{1,3} and Tahraoui Abdelkrim¹

¹Laboratory of Neuro- endocrinology Applied Biology Department; Badji Mokhtar University
Annaba, 23000, Algeria

²Specialized Hospital El Bouni Annaba, 23000, Algeria

³Service de médecine interne CHU IBNSINA Annaba

ABSTRACT

The prevalence of all types of diabetes mellitus is increasing worldwide. Diabetes is a common metabolic complication of pregnancy. For many years, pregnancy complicated by type 1 diabetes was associated with a particularly poor prognosis, and while this has changed dramatically over the last 2 decades, a lot has yet to be done. The number of pregnant women with pre-existing diabetes is increasing, mainly from an increase in type 2 diabetes, but also an increase in type 1 diabetes. Overall, type 1 diabetes accounts for approximately 5% to 10% of all diabetes outside of pregnancy, and in pregnancy put together with type 2 account for 10% of diabetic pregnancies. Management of the pregnant diabetic woman is a complex task that ideally begins before conception. Specific attention is required for diabetic pregnancies in different trimesters of pregnancy. Diabetes, especially type 1 diabetes, can be a challenge in pregnancy, but with education, close monitoring, and latest therapeutic modalities, these women can have healthy newborns. Close attention to diet, glycemic control, metabolic stresses, and early diagnosis and monitoring of complications can make pregnancy a successful experience for women with diabetes.

Key words: women, pregnancy, Type 1 diabetes mellitus.

INTRODUCTION

Pregnancy complicated by diabetes constitutes a challenge for diabetologists, obstetricians, And pediatricians worldwide[1] .It is an important medical, social, and financial problem.

The number of pregnant women diagnosed with diabetes either before or during pregnancy is increasing for several reasons. First, the global epidemics of obesity affects also females in reproductive age. Moreover, women tend to postpone their decision to become a mother, mainly due to social and economic factors. This increases the prevalence of gestational diabetes mellitus and pregestational type 2 diabetes. Additionally, the number of women with pregnancy complicated by type 1 diabetes, an autoimmune disease characterized by total β -cell destruction and requiring intensive insulin therapy, is also on the rise.

Not a long time ago, type 1 diabetic women were discouraged from making maternity plans

Because of the high prevalence of chronic diabetic complications and fear of their progress, difficulties in reaching satisfactory glycemic control, and high number of pregnancy outcomes [2, 3]. Diabetes during pregnancy is still generally classified using the original system proposed by Priscilla White almost 60 years ago. [4] White's classification relates the onset of diabetes, its duration, and the degree of vasculopathy to the outcome of pregnancy. Because there were differences and some confusion in the interpretation of class A diabetes, particularly when the patient required insulin for therapy, a revision made by Hare and White proposed that class A diabetes should

include women known to have diabetes before pregnancy and who are treated with diet alone.[5] Thus, White's class 'A' classification includes only patients with pre-gestational diabetes and defines gestational diabetes as a completely separate group.

Practically speaking, women with pregnancies complicated by diabetes mellitus may be separated into one of two groups:

1. Gestational diabetes: women with carbohydrate intolerance of variable severity, with onset or first recognition during the present pregnancy.
2. Pre-gestational diabetes: women known to have diabetes before pregnancy.

The objective of this study was to examine the relationship between prepregnancy care, glycemic control, maternal hypoglycemia, and pregnancy outcomes in women with type 1 diabetes.

MATERIALS AND METHODS

Subjects

A total of 160 women was recruited in this study and unscrews in 4 groups:

Group 1:40 women control

Group 2:40 women reached of diabetes of the type 1 and not pregnant

Group 3:40 nondiabetic pregnant women

Group 4:40 pregnant diabetic women

These women were recruited in the service of diabetologie of the polyclinic LARBI KHROUF (ALGERIA);

All diabetic women received insulin (for type I diabetes).

Control and other women were matched with respect to age and body mass index. All individuals were none smokers. None had taken vitamin supplements.

Blood samples

Fasting venous blood samples were collected by venipuncture into heparinized tubes. Plasma was obtained by centrifugation at $2000 \times g$ for 15 min at room temperature, and was used immediately for the determination of glycosylated hemoglobin (HbA1C) and glycemia; plasma was left stored at -20°C up to one week.

Laboratory methods

Plasma determination

HbA1C levels were determined by isolab column chromatography (Kaplan and al.1982). The hour of the taking away will have imperatively to be indicated.

Statistical Analysis:

All data are presented as mean \pm SEM. The comparison between groups was carried out by Minitab using Student test.

RESULTS

Variations of glycemia concentration in: control, diabetic, pregnant and diabetic pregnant women:

Figure 1 show the variation of glycemia levels in 4 groups of women .Data are expressed as mean \pm standard deviation.

The data analyses showed a very high significant difference ($P \leq 0.0001$) among the following groups (control, diabetic), (control, diabetic pregnant), (pregnant, diabetic pregnant) respectively (control: $0,788 \pm 0,105$ vs. diabetic: $0,998 \pm 0,141$), (control: $0,788 \pm 0,105$ vs. diabetic pregnant: $1,017 \pm 0,139$), (pregnant: $0,815 \pm 0,155$ vs. diabetic pregnant: $1,017 \pm 0,139$) but there is no significance between the rest of the groups ($P > 0.05$) (Fig.1).

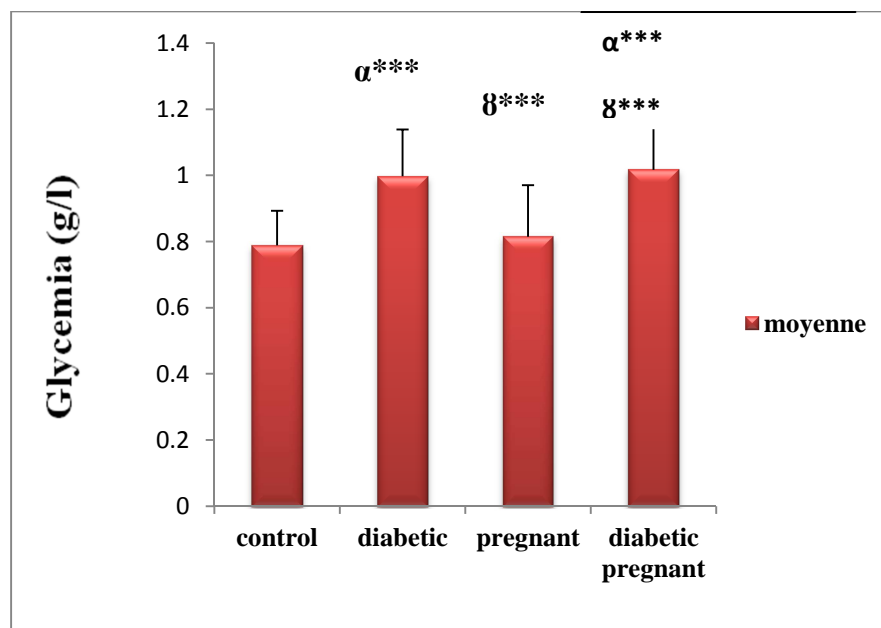


Figure 1: variation of glycemia levels (g/l) in: control, diabetic, pregnant and diabetic pregnant women
 ($m \pm SD$; n control =40, n diabetic =40, n pregnant=40, n diabetic pregnant=40)
 (α) Comparison between: control/diabetic, control/pregnant, control/diabetic pregnant
 (β) Comparison between: diabetic and diabetic pregnant
 (γ) Comparison between: pregnant and diabetic pregnant
 (Ns: Non significant difference ; $P > 0.05$; $*P < 0.05$; $**P < 0.01$; $***P < 0.001$)

Variations of HbA1c concentration in: control, diabetic, pregnant and diabetic pregnant women:

Figure 2 show the variation of HbA1c levels in 4 groups of women .Data are expressed as mean \pm standard deviation. The data analyses showed a very high significant difference ($P \leq 0.0001$) among (control, diabetic), (control, diabetic pregnant) respectively (control: $5,428 \pm 0,525$ vs. diabetic: $6,315 \pm 0,477$), (control: $5,428 \pm 0,525$ vs. diabetic pregnant: $6,07 \pm 0,371$). Between (control, pregnant), (pregnant, diabetic pregnant) there is very significant difference ($P < 0.01$) respectively (control: $5,428 \pm 0,525$ vs. pregnant: $5,795 \pm 0,399$), (pregnant: $5,795 \pm 0,399$ vs. diabetic pregnant: $6,07 \pm 0,371$) , on the other hand there is a low signification (< 0.05) between diabetic and diabetic pregnant women (diabetic: $6,315 \pm 0,477$ vs. diabetic pregnant: $6,07 \pm 0,371$) (Fig.2).

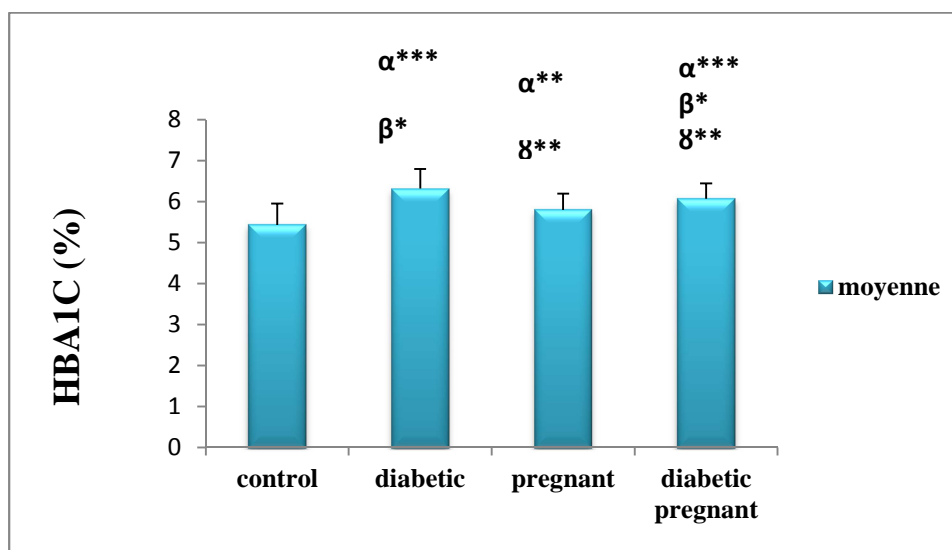


Figure 2: variation of HbA1c levels (%) in: control, diabetic, pregnant and diabetic pregnant women
 ($m \pm SD$; n control =40, n diabetic =40, n pregnant=40, n diabetic pregnant=40)
 (α) Comparison between: control/diabetic, control/pregnant, control/diabetic pregnant
 (β) Comparison between: diabetic and diabetic pregnant
 (γ) Comparison between: pregnant and diabetic pregnant
 (Ns: Non significant difference ; $P > 0.05$; $*P < 0.05$; $**P < 0.01$; $***P < 0.001$)

DISCUSSION

In the past few years, it has become increasingly clear that autoimmunity plays a key role in type 1 diabetes. [6, 7] It is currently believed that type 1 diabetes mellitus is actually a slow process in which insulin-secreting cells are gradually destroyed, leading to islet cell failure and hyperglycemia. The exact mechanism of the inheritance of type 1 diabetes is not known. Formerly, it was suggested that the risk of inheriting diabetes in offspring with one affected parent was in the range of 1–6%. [8] Based on recent information, [9] it has become clear that type 1 diabetes is transmitted less frequently to the offspring of diabetic mothers (1%) than to children of diabetic fathers (6%). This preferential paternal transmission rate may be related to greater transfer of DR4 alleles to the offspring of DR4 fathers than to the offspring of DR4 mothers. [10] Family studies have shown that the estimated risk of type 1 diabetes in offspring in a family with one affected sibling but unaffected parents is 5–6%. [11].

Pregnancy itself is usually regarded as a diabetogenic state in which postprandial glucose levels are elevated and insulin sensitivity is decreased. [12] Classically, the decreased response to insulin activity observed in pregnancy has been attributed to increases in hormones such as cortisol, progesterone, estrogen, prolactin, and human placental lactogen. [13] Most recently, new molecules such as leptin, tumor necrosis factor- α (TNF- α), and resistin have been implicated in this matter. Kirwan and colleagues [14] showed that TNF- α is the strongest independent predictor of insulin sensitivity during the late gestational period. In vitro studies showed that TNF- α disrupted insulin signaling and inhibited glucose uptake [14].

Several reports have shown that in physiological pregnancy, glucose levels are lower compared with the prepregnancy state. For example, in nondiabetic women, the upper level of glycated hemoglobin (HbA_{1c}), a long-established parameter for assessing glycemic control, fell from 6.3% to 5.7% in early pregnancy and further to 5.6% in late pregnancy [15, 16]. This is attributed mainly to a decrease in the fasting glucose level during normal pregnancy [16]. As the maternal and fetal glucose levels are in equilibrium, in physiological conditions, the fetus develops in a low glycemic environment. The rise of maternal and, subsequently, fetal glucose and insulin levels is a major pathophysiological mechanism in pregnancy complicated by diabetes. Observational studies have demonstrated that type 1 diabetic women have an increased risk of maternal and fetal outcomes. For early pregnancy, the list of such outcomes includes a progression of chronic diabetic complications in the mother, spontaneous abortion, and fetal malformations. For late pregnancy, an increased risk of pre-eclampsia, hydramnios, and operative delivery in mothers as well as macrosomia and stillbirth in neonates are observed [17, 18, 19, 20]. The risk of congenital abnormalities is as high as 25% in type 1 diabetic women with HbA_{1c} above 10%; however, it is much lower in type 1 diabetic subjects with better glycemic control [21]. Nevertheless, even in women with excellent glucose levels, this risk is higher than in the general female population [20]. It is important that optimal medical care is provided to type 1 diabetic women, from pregnancy planning, through the entire pregnancy and during the labor, as there is clear evidence that such care can reduce the risk of maternal and fetal complications [17, 18, 22, 23].

HbA_{1c} concentrations > 7.0% are assumed to be associated with rates of congenital malformations and macrosomia no greater than those in pregnancies in non-diabetic women. [24] However, our study shows that such levels of control are not good enough to prevent these complications. This indicates that current criteria for strict glycaemic control are not “safe” enough or that HbA_{1c} does not sufficiently reflect short term glucose variability (hypoglycemia and hyperglycemia). [25] Recently, the second possibility has indeed been shown with the continuous glucose monitoring system. [26, 27]. Congenital malformations were related (but not significantly) to HbA_{1c}, but the incidence was higher than that of the general population, even with normal and almost normal HbA_{1c} values. This also points to an effect of glucose variability rather than of HbA_{1c}. The same can be concluded from the high incidence of macrosomia. [28] This incidence was much higher than that published by other authors, despite overall adequate HbA_{1c} levels. [29, 30, 31, 32] HbA_{1c} was the most powerful predictor for macrosomia, but its predictive capacity was only weak (explained variance < 5%). [28]

It is strongly advised that all pregnancies in women with type 1 diabetes are planned. Thus, effective contraception is recommended to all type 1 diabetic women in childbearing age until the optimal glycemic control is reached. This should enable them to enter the pregnancy period with the desired glucose

Levels. [33]. The general goal during pregnancy complicated by type 1 diabetes is to achieve glucose levels as close as possible to those observed in nondiabetic pregnant women. Thus, the recommended values of fasting and postprandial glycemia levels are much lower than in type 1 diabetes outside of pregnancy.

CONCLUSION

In women with T1DM, pregnancy increased the risks of hypoglycaemia, diabetic ketoacidosis, pregnancy-induced hypertension, infections and worsening of diabetic microvascular disease. Moreover, T1DM during pregnancy had an impact on the embryo and the fetus, and may have increased the risk of spontaneous miscarriages, malformations, premature births, and fetal and neonatal complications. However, intensive glycaemic control and preconceptional care have been shown to decrease the rate of fetal demise and malformations. Also, the use of insulin analogues during pregnancy is now regarded as safe. Tight glucose control and frequent follow-up are recommended throughout pregnancy in women with T1DM. Their obstetric management should take place in a maternity hospital with an appropriate perinatal environment and in close collaboration with diabetologists.

REFERENCES

- [1] DR McCance, *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, **2011**, 25: 945-958.
- [2] R Taylor, JM Davison, *BMJ*, **2007**, 334: 742-745.
- [3] L Ringholm, ER Mathiesen, L Kelstrup, P Damm, *Nat Rev Endocrinol*, **2012**, 8: 659-667.
- [4] P White, *Am J Med*, **1949**, 7:609-16.
- [5] JW Hare, P White, *Diabetes Care*, **1980**, 3:394-6.
- [6] BS Eisenbarth, *N Engl J Med*, **1986**, 314:1360-8.
- [7] IA Todd, N Bell, HO McDevitt, *Diabetologia*, **1984**, 24:224-30.
- [8] I Kobberling, B Bruggeboes, *Diabetologia*, **1980**, 18:459-62.
- [9] IH Warram, AS Krolewski, MS Gottlieb, CR Kahn, *N Engl J Med*, **1984**, 311:149-52.
- [10] CM Vadheim, N Rotter, NK Maclaren, WJ Riley, CE Anderson, *N Engl J Med*, **1986**, 315:1314-8.
- [11] DR Gamble, *Diabetologia*, **1980**, 19:341-4.
- [12] P White, *Am J Med*, **1949**, 7:609-616.
- [13] SG Gabbe, JR Niebyl, JL Simpson, *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies*. 5th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone/Elsevier, **2007**.
- [14] JP Kirwan, S Hauguel-De Mouzon, J Lepercq, and al, *Diabetes*, **2002**, 51:2207-2213.
- [15] LR Nielsen, P Ekbohm, P Damm, and al, *Diabetes Care*, **2004**, 27: 1200-1201.
- [16] JL Mills, L Jovanovic, R Knopp, and al, *Metabolism*, **1998**, 47: 1140-1144.
- [17] R Taylor, JM Davison, *BMJ*, **2007**, 334: 742-745.
- [18] L Ringholm, ER Mathiesen, L Kelstrup, P Damm, *Nat Rev Endocrinol*, **2012**, 8: 659-667.
- [19] IF Casson, C Clarke, C Howard, and al, *BMJ*, **1997**, 315: 275-278.
- [20] B Rosenn, M Miodovnik, CA Combs, and al, *Obstet Gynecol*, **1994**, 84: 515-520.
- [21] Confidential Enquiry into Maternal and Child Health, *Pregnancy in women with type 1 and type 2 diabetes in 2002-03*, England, Wales and Northern Ireland. London: CEMACH **2005**.
- [22] JG Ray, TE O'Brien, WS Chan, *QJM*, **2001**, 94: 435-444.
- [23] JL Kitzmiller, TA Buchanan, S Kjos, and al, *Diabetes Care*, **1996**, 19: 514-541.
- [24] American Diabetes Association, *Preconception care of women with diabetes*, *Diabetes Care*, **2002**, 25(suppl 1):S82-4.
- [25] D Kyne-Grzebalski, L Wood, SM Marshall, R Taylor, *Diabet Med*, **1999**, 16: 702-6.
- [26] E Cheyne, D Kerr, *Diabetes Metab Res Rev*, **2002**, 18: S43-8.
- [27] A Kerssen, IM Evers, HW de Valk, GHA Visser, *J Matern Fetal Neonatal Med*, **2003**, 13: 309-13.
- [28] IM Evers, HW de Valk, BWJ Mol, EWMT Ter Braak, GHA Visser, *Diabetologia*, **2002**, 45: 1484-9.
- [29] U Hanson, B Persson, *Am J Perinat*, **1993**, 4: 330-3.
- [30] Gestation and Diabetes in France Study Group. Multicenter survey of diabetic pregnancy in France, *Diabetes Care*, **1991**, 14: 994-1000.
- [31] MS Väärasmäki, A Hartikainen, M Anttila, S Pramila, M Koivisto, *Early Hum Dev*, **2000**, 59: 61-70.
- [32] R Taylor, C Lee, D Kyne-Grzebalski, SSM Marshall, JM Davison, *Obstet Gynecol*, **2002**, 99: 537-41.
- [33] P Damm, E Mathiesen, TD Clausen, KR Petersen, *Metab Syndr Relat Disord*, **2005**, 3:244-249.



V^{ème} Congrès International de
Biotechnologie et Valorisation des Bio-Ressources

ATTESTATION DE PARTICIPATION

Le comité d'organisation du V^{ème} congrès international de Biotechnologie et Valorisation des Bio-Ressources (AT-BVBR), tenu à Tabarka - Tunisie, du 22 au 25 mars 2017, atteste que :

HAMRI AHLEM

a participé activement aux journées et a présenté la communication par affiche intitulée :

Influence de la grossesse sur les femmes diabetiques

HAMRI AHLEM, OUAKID MOHAMED LAID, BOUZIDI ZOUBIR, TAHRAOUI ABDELKRIM

Le Comité d'organisation

Association Tunisienne
de Biotechnologie et Valorisation
des Bio-Ressources

CONSENTEMENT ECLAIRE

L'Etude actuelle intitulée : étude des conséquences physiques et oxydatifs chez les femmes diabétiques enceintes au niveau de la wilaya d'Annaba.

Pose sur la détermination du statut oxydant/antioxydant chez les femmes normales témoins en considérant les paramètres biochimiques, hématologiques et immunitaires.

Cette étude est menée par le directeur de thèse et du laboratoire de neurosciences : Pr TAHRAOUI, université BADJI MOKHTAR ANNABA. Dans le cadre d'un programme de recherche cité ci-dessus.

Durée.....Au niveau.....des prélèvements seront effectués avant et au 3^{ème} trimestre de grossesse, en même temps que les bilans routiers les prélèvements permettent de mesurer :

- GSH, GST, protéines, catalase, MDA, SOD, Acétylcholine estérase, Glycémie, glucose urinaire, test au glucagon, anticorps anti insuline, acide lactique, corps cétonique sanguin et urinaire, insulinémie, micro albuminurie, peptide C, FNS, albuminurie, glycosurie, créatinémie, groupe sanguin (ABO, Rhésus et phénotype érythrocytaire) .

J'accepte, Librement de participer à cette étude.

J'accepte que les résultats des bilans soient exploités dans cette étude ou tout autre travail de recherche.

Je suis en droit d'accéder aux résultats des travaux qui me concernent si je le souhaite.

Je suis aussi en droit de sortir de l'étude et de demander à ce que mes résultats ne soient plus utilisés, à tout moment.

La condition de ma participation est le respect de la confidentialité, l'équipe de recherche s'engage à coder les fiches et à travailler avec des données anonymes.

PS : C'est ma personne de confiance qui a participé au consentement :

-mari, père, mère, sœur, frère, fille, fils, autre.

Annaba le.....

CONSENTEMENT ECLAIRE

L'Etude actuelle intitulée : étude des conséquences physiques et oxydatifs chez les femmes diabétiques enceintes au niveau de la wilaya d'Annaba.

Pose sur la détermination du statut oxydant/antioxydant chez les femmes enceintes. En considérant les paramètres biochimiques, hématologiques et immunitaires.

Cette étude est menée par le directeur de thèse et du laboratoire de neuroscience :Pr TAHRAOUI, université BADJI MOKHTAR ANNABA. Dans le cadre d'un programme de recherche cité si dessus.

Durée.....Au niveau.....des prélèvements seront effectués afin de mesurer :

- GSH, GST, protéines, catalase, MDA, SOD, Acétylcholine estérase, FNS, albuminurie, glycosurie, créatinémie, groupe sanguin (ABO, Rhésus et phénotype érythrocytaire).

J'accepte, Librement de participer à cette étude.

J'accepte que les résultats des bilans soient exploités dans cette étude ou tout autre travail de recherche.

Je suis en droit d'accéder aux résultats des travaux qui me concernent si je le souhaite.

Je suis aussi en droit de sortir de l'études et de demander à ce que mes résultats ne soient plus utilisés, à tout moment.

La condition de ma participation est les respects de la confidentialité, l'équipe de recherche s'engage à coder les fiches et à travailler avec des données anonymes.

PS : C'est ma personne de confiance qui a participé au consentement :

-mari, père, mère, sœur, frère, fille, fils, autre.

Annaba le.....

CONSENTEMENT ECLAIRE

L'Etude actuelle intitulée : étude des conséquences physiques et oxydatifs chez les femmes diabétiques enceintes au niveau de la wilaya d'Annaba.

Pose sur les conséquences de la grossesse chez les femmes diabétiques connues en considérant les paramètres biochimiques (glycémie, cholestérol, triglycérides, urée, acide urique, créatinine) hématologiques (globules blancs, globules rouge, hémoglobine, hématicrite) , immunitaires et l'altération de la balance oxydant/antioxydant qui se développe .

Cette étude est menée par le directeur de thèse et du laboratoire de neuroscience :Pr TAHRAOUI, université BADJI MOKHTAR ANNABA.Dans le cadre d'un programme de recherche cité si dessus.

Durée.....Au niveau.....des prélèvements seront effectués avant et au 3ème trimestre de grossesse, en même temps que les bilans routiers les prélèvements permettent de mesurer :

-Glycémie, glucose urinaire, test au glucagon, anticorps anti insuline, acide lactique, corps cétonique sanguin et urinaire, insulinémie, micro albuminurie, peptide C, GSH , GST, protéines, catalase, MDA, SOD, Acétylcholine estérase, FNS, albuminurie, glycosurie, créatinémie, groupe sanguin (ABO, Rhésus et phénotype érythrocytaire) .

J'accepte, Librement de participer à cette étude.

J'accepte que les résultats des bilans soient exploités dans cette étude ou tout autre travail de recherche.

Je suis en droit d'accéder aux résultats des travaux qui me concernent si je le souhaite.

Je suis aussi en droit de sortir de l'études et de demander à ce que mes résultats ne soient plus utilisés, à tout moment.

La condition de ma participation est les respects de la confidentialité, l'équipe de recherche s'engage à coder les fiches et à travailler avec des données anonymes.

PS : C'est ma personne de confiance qui a participé au consentement :

-mari, père, mère, sœur, frère, fille, fils, autre.

Annaba le.....

الموافقة

هذه الدراسة بعنوان دراسة الآثار الجسدية والأكسدة لدى النساء الحوامل المصابات بداء السكري في ولاية عنابة

تتمحور حول تحديد مركز أكسدة /المضادة للأكسدة عند النساء العاديات مع النظر في القياسات البيوكيميائية. الدموية والمناعة

وتجرى هذه الدراسة من قبل المشرف على الأطروحة و على مختبر علم الأعصاب البروفسور طهراوي جامعة باجي مختار عنابة جزءا من برنامج البحوث المذكورة أعلاه

الوقت في سيتم أخذ عينات تسمح بقياس

الجلوكوز، والجلوكوز في البول، اختبار الجلوكاجون، الأجسام المضادة للانسولين، وحامض اللبنيك، كيتون الدم والبول ، الانسولين

الببتيد، FNS,MDA، البروتينات، الكاتلاز، أستيل كولين استريز ، الكرياتينين، فصيلة الدم ,GSH

-أنا أقبل، أن اشترك اشتركا حرا في هذه الدراسة

-أنا أوافق على أن النتائج يتم استغلالهم في هذه الدراسة أو الابحاث الأخرى

- أنا يحق لي الوصول إلى نتائج الاعمال التي تخصني

-أنا لدي الحق في الانسحاب من هذه الدراسة و المطالبة بان لا تستخدم نتائجي في أي وقت

شرط مشاركتي هو ان يحترم فريق البحث السجلات الخصوصية و ان يلتزم بترميز البيانات

شخص موثوق به. هذا هو الشخص الموثوق به الذي شارك في الموافقة

الزوج، الأب، الأم، الأخت، الأخ، ابنة ابن شخص اخر

عنابة في

الموافقة

هذه الدراسة بعنوان. دراسة الآثار الجسدية والأكسدة لدى النساء الحوامل المصابات بداء السكري في ولاية عنابة

تتمحور حول تحديد مركز أكسدة /المضادة للأكسدة عند النساء الحوامل مع النظر في القياسات البيوكيميائية. الدموية والمناعة

وتجرى هذه الدراسة من قبل المشرف على الاطروحة و على مختبر علم الأعصاب البروفسور طهراوي جامعة باجي مختار عنابة جزءا من برنامج البحوث المذكورة أعلاه

الوقت في سيتم أخذ عينات تسمح بقياس

، البييلة السكرية، FNS ، أستيل كولين استريز ، MDA. الجلوتاثيون، البروتينات، الكاتلاز الكرياتينين، والدم

-أنا أقبل، أن اشترك اشتركا حرا في هذه الدراسة

- انا أوافق على أن النتائج يتم استغلالهم في هذه الدراسة أو الابحاث الأخرى .

- أنا يحق لي الوصول إلى نتائج الاعمال التي تخصني

- أنا لدي الحق في الانسحاب من هذه الدراسة و المطالبة بان لا تستخدم نتائجي في أي وقت

شرط مشاركتي هو ان يحترم فريق البحث السجلات الخصوصية و ان يلتزم بترميز البيانات

شخص موثوق به. هذا هو الشخص الموثوق به الذي شارك في الموافقة

الزوج، الأب، الأم، الأخت، الأخ، ابنة ابن شخص اخر

عنابة في

الموافقة

هذه الدراسة بعنوان دراسة الآثار الجسدية والأكسدة لدى النساء الحوامل المصابات بداء السكري في ولاية عنابة.

تتمحور حول تحديد مركز أكسدة /المضادة للأكسدة عند النساء المصابات بداء السكري مع النظر في القياسات البيو كيميائية. الدموية والمناعة.

وتجرى هذه الدراسة من قبل المشرف على الاطروحة و على مختبر علم الأعصاب البروفسور طهراوي جامعة باجي مختار عنابة جزءا من برنامج البحوث المذكورة أعلاه

الوقت في سيتم أخذ عينات تسمح بقياس

الجلوكوز، والجلوكوز في البول، واختبار الجلوكاجون، الأجسام المضادة للانسولين، والبروتينات، GSH البيبتيد-C وحامض اللبنيك، و كيتون في الدم والبول، والأنسولين. أستيل كولين استريز. MDA. الكاتلاز.

-أنا أقبل، أن اشترك اشتركا حرا في هذه الدراسة.

-أنا أوافق على أن النتائج يتم استغلالهم في هذه الدراسة أو الابحاث الأخرى

-أنا يحق لي الوصول إلى نتائج الاعمال التي تخصني.

-أنا لدي الحق في الانسحاب من هذه الدراسة و المطالبة بان لا تستخدم نتائجي في أي وقت

شرط مشاركتي هو ان يحترم فريق البحث السجلات الخصوصية و ان يلتزم بترميز البيانات

شخص موثوق به. هذا هو الشخص الموثوق به الذي شارك في الموافقة

الزوج، الأب، الأم، الأخت، الأخ، ابنة ابن شخص اخر

عنابة في

Antécédents obstétricaux

Primipare		multipare	
Geste (s)		Pare (e)	
Grossesse (s) simple (s)		Grossesse (s) multiples	
Grossesse (s) à terme (s)		Accouchements prématurés (s)	
Contraception orale		DIU (dispositif intra utérin)	
Durée de la contraception orale		durée de la contraception par DIU	
Avortement (s) spontané(s)		Avortements itératives (plus de deux)	
IVG instrumentales		IVG médicamenteuses	
Maladies (s) obstétricales		Souffrance fœtale	
Décès per- partum		Décès poste partum	
Infections		hyperthermie	
GEU (Grossesse extra utérine)		Grossesse molaire	
hydramnios		Endométriose / ovaires poly -kystiques	
Incompatibilité rhésus		Incompatibilité ABO	
consanguinité		Maladie héréditaires génétiques	
séroconversion rubéole		Séroconversion toxoplasmose	

Antécédents Médicaux

Diabète : oui : non / si oui : type 1 - 2

HTA gravidique :toxémie gravidique.....

Sd vasculo-rénaux.....

Micro-albuminurie

Rétinopathie diabétiques au (FO et à l'angiographie rétinienne)

Coronaropathie / neuropathie diabétique / dysthyroïdies

facteur psychologique : (études du profil psychologique de la femme)

Allergies

HT (habitudes toxiques) : tabagisme actif et / ou passif / café et ou thé

Prises de médicaments

Anxiolytiques

Antécédents Chirurgicaux

Césarienne (s) : ...utérus cicatriciel

Autres.....

Traumatisme abdominal.....

Antécédents Familiaux

Diabète

HTA.....

Autres.....

Grossesse actuelle

Age gestationnel : DDRDPA.....

consanguinité :

anomalies rhésus :

Diabète : Autres

Hyperthermie / infections

Séroconversion

Autres (HTA -.....)

Echelle HDRS (échelle de dépression de Hamilton)

1) Humeur dépressive (tristesse, sentiment d'être sans espoir, impuissant, auto-dépréciation)

- 0 Absent
- 1 Ces états affectifs ne sont signalés que si l'on interroge le sujet.
- 2 Ces états affectifs sont signalés verbalement spontanément.
- 3 Le sujet communique ces états affectifs non verbalement (expression faciale, attitude, voix, pleurs).
- 4 Le sujet ne communique pratiquement que ses états affectifs dans ses communications spontanées verbales et non verbales.

2) Sentiments de culpabilité

- 0 Absent.
- 1 S'adresse des reproches à lui-même, a l'impression qu'il a causé un préjudice à des gens.
- 2 Idées de culpabilité ou ruminations sur des erreurs passées ou des actions condamnables.
- 3 La maladie actuelle est une punition. Idées délirantes de culpabilité.
- 4 Entend des voix qui l'accusent ou le dénoncent et/ou a des hallucinations visuelles menaçantes.

3) Suicide

- 0 Absent
- 1 A l'impression que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue.
- 2 Souhaite être mort ou équivalent : toute pensée de mort possible dirigée contre lui-même.
- 3 Idées ou gestes de suicide.
- 4 Tentatives de suicide.

4) Insomnie du début de nuit

- 0 Absent.
- 1 Se plaint de difficultés éventuelles à s'endormir.
- 2 Se plaint d'avoir chaque soir des difficultés à s'endormir.

5) Insomnie du milieu de nuit

- 0 Pas de difficulté.
- 1 Le malade se plaint d'être agité ou troublé pendant la nuit.
- 2 Il se réveille pendant la nuit.

6) Insomnie du matin

- 0 Pas de difficulté.
- 1 Se réveille de très bonne heure le matin mais se rendort.
- 2 Incapable de se rendormir s'il se lève.

7) Travail et activités

- 0 Pas de difficulté.
- 1 Pensées et sentiments d'incapacité, fatigue ou faiblesse se rapportant à des activités professionnelles ou de détente.
- 2 Perte d'intérêt pour les activités professionnelles ou de détente, ou décrite directement par le malade ou indirectement par son apathie, son indécision et ses hésitations.
- 3 Diminution du temps d'activité ou diminution de la productivité.
- 4 A arrêté son travail en raison de sa maladie actuelle.

8) Ralentissement (lenteur de la pensée et du langage, baisse de la faculté de concentration, baisse de l'activité motrice)

- 0 Langage et pensées normaux.
- 1 Léger ralentissement à l'entretien.
- 2 Ralentissement manifeste à l'entretien.
- 3 Entretien difficile.
- 4 Stupeur.

9) Agitation

- 0 Aucune
- 1 Crispations, secousses musculaires.
- 2 Joue avec ses mains, ses cheveux, etc.
- 3 Bouge, ne peut rester assis tranquille.
- 4 Se tord les mains, ronges ses ongles, arrache ses cheveux, se mord les lèvres.

10) Anxiété psychique

- 0 Aucun trouble.
- 1 Tension subjective et irritabilité.
- 2 Se fait du souci à propos de problèmes mineurs.
- 3 Attitude inquiète, apparente dans l'expression faciale et le langage.
- 4 Peurs exprimées sans que l'on pose de questions.

11) Anxiété somatique (bouche sèche, troubles digestifs, palpitations, céphalées, pollakiurie, hyperventilation, transpiration, soupirs)

- 0 Absente.
- 1 Discrète.
- 2 Moyenne.
- 3 Grave.
- 4 Frappant le sujet d'incapacité fonctionnelle.

12) Symptômes somatiques gastro-intestinaux

- 0 Aucun.
- 1 Perte d'appétit mais mange sans y être poussé. Sentiment de lourdeur abdominale.
- 2 A des difficultés à manger en l'absence d'incitations. Demande ou besoins de laxatifs, de médicaments intestinaux.

13) Symptômes somatiques généraux

- 0 Aucun
- 1 Lourdeur dans les membres, dans le dos ou la tête. Douleurs dans le dos, céphalées, douleurs musculaires, perte d'énergie et fatigabilité.
- 2 Si n'importe quel symptôme est net.

14) Symptômes génitaux (perte de libido, troubles menstruels)

- 0 Absents.
- 1 Légers.
- 2 Graves.

15) Hypochondrie

- 0 Absente
- 1 Attention concentrée sur son propre corps.
- 2 Préoccupations sur sa santé.
- 3 Plaintes fréquentes, demandes d'aide.
- 4 Idées délirantes hypochondriaques.

16) Perte de poids

A : selon les dires du malade

- 0 Pas de perte de poids.
- 1 Perte de poids probable liée à la maladie actuelle.
- 2 Perte de poids certaine.

B : appréciée par pesées

- 0 Moins de 500 g de perte de poids par semaine.
- 1 Plus de 500 g de perte de poids par semaine.
- 2 Plus de 1 kg de perte de poids par semaine.

17) Prise de conscience

- 0 Reconnaît qu'il est déprimé et malade.
- 1 Reconnaît qu'il est malade mais l'attribue à la nourriture, au climat, au surmenage, à un virus, à un besoin de repos, etc.
- 2 Nie qu'il est malade.

Résultats :

Cette échelle doit surtout être utilisée non pas pour faire le diagnostic de dépression mais pour apprécier les composantes de celle-ci.

Elle est significative pour un score > 15 et permet le suivi de l'évolution.

Références :

Dépression et syndromes anxio-dépressifs, J.D.Guelfi, S.Criquillon-Doublet, Laboratoires Ardix, 1993

Résumé

Les grossesses chez les femmes diabétiques restent des grossesses à risque de complications materno-fœtales. La pathogénie de ces complications fait largement intervenir l'hyperglycémie, d'autres facteurs encore mal connus pourraient aussi être impliqués. De par sa fréquence et ses risques encourus par la mère et l'enfant à naître, la grossesse chez les femmes diabétiques constitue un problème de santé publique.

Les dysfonctionnements de l'insuline présents dans le diabète peuvent aussi contribuer au développement de troubles de l'humeur tels que la dépression et d'autres troubles mentaux. Des études ont montré que les personnes atteintes de diabète ont un risque accru de troubles psychiatriques. La grossesse est en général une période heureuse, mais les femmes enceintes ne sont pas pour autant à l'abri de la dépression. Certaines futures mamans n'osent pas avouer qu'elles se sentent déprimées ou évitent de demander de l'aide parce qu'elles ont peur de se sentir jugées.

Nos résultats indiquent que les modifications physiques et fonctionnelles de la grossesse chez les femmes diabétiques entraînent des mouvements affectifs variables tantôt agréables avec sentiment de toute-puissance, d'exaltation, tantôt désagréables avec inconfort. Des réactions psychologiques plus intenses, pathologiques peuvent survenir : parfois désir de grossesse sans désir d'enfant ou refus de la grossesse avec irritabilité, dépression et anxiété.

Mot clés : femmes, diabète, grossesse, cortisol, dépression.

HAMRI Ahlem

Email : ahlem_712@hotmail.fr