

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique



Université des Frères Mentouri Constantine
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Animale

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم بيولوجيا الحيوان

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie
Filière : Sciences Biologiques
Spécialité : *Génétique*

N° d'ordre :
N° de série :

Intitulé :

Association du polymorphisme I/D du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (*ECA*) et le diabète gestationnel

Présenté et soutenu par : Boutalbi Hadjer.
Sellaoui Abir.

Le : 29/09/2021

Jury d'évaluation :

Président : Dr Gharzouli Razika (MCA - Université des Frères Mentouri, Constantine 1).
Encadreur : Dr Daoui Zineb (MCB - Université Mostefa Ben Boulaïd, Batna 2).
Examineur : Dr Ziada Hadia (MCB - Université des Frères Mentouri, Constantine 1).

Année universitaire
2020 - 2021

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS ET DÉDICACES

LISTE DES ABRÉVIATIONS

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

Introduction 1

Etude bibliographique

I. Généralités sur le diabète

1. Définition du diabète	3
2. Historique du diabète	3
3. Épidémiologie	4
4. Classification du diabète	5
4.1 Diabète de type 1	6
4.2 Diabète de type 2	7
4.3 Diabète gestationnel	7
4.4 Autres types du diabète	8
4.4.1. Diabètes de types MODY	8
4.4.2. Diabète mitochondriale	8
4.4.3. Diabète néonatal	8

II. Diabète gestationnel

1. Historique de diabète gestationnel	9
2. Epidémiologie	10
3. Facteurs de risque	10
4. Physiopathologie	12
4.1. Glycorégulation chez la femme enceinte non diabétique.....	12
4.2. Glycorégulation chez la femme enceinte à risque de diabète	13
4.3. Anomalies liées à l'insulino-résistance	13
4.4. Anomalies liées à l'insulino-sécrétion	13

5. Dépistage et critères du DG.....	15
5.1. Méthodes de dépistage	15
5.1.1. Test de surcharge	15
5.1.2. Test d'O 'Sullivan	15
5.1.3. HGPO « hyperglycémie provoquée par voie orale »	15
5.2. Symptomatologie	16
6. Complication et risque de DG	16
6.1. Pour le bébé	16
6.2. Pour la mère	17
6.3. Surveillance des complications	18
7. Surveillance de la grossesse	18
7.1. Diététique	18
7.2. Insulinothérapie	18
7.3. Suivi obstétrical	19
8. Prise en charge de DG	19

III: Génétique du diabète gestationnel

1. Système rénine-angiotensine	20
1.1. Rénine	22
1.2. Angiotensinogène	23
2. Angiotensines	23
2.1 Angiotensine I	23
2.2 Angiotensine II	24
3. Enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA)	24
3.1. Protéine de l'ECA	24
3.2. Structure de l'ECA	25
3.3. Fonction et rôle de l'ECA	26
3.4. Gène <i>ECA</i>	26
4. Polymorphisme génétique de <i>l'ECA</i>	27
5. Lien entre le polymorphisme de l'ECA et le diabète gestationnel	28
6. Autres gènes candidats associés au diabète gestationnel	29

Méthodologie

I. Patients et témoins

1. Recrutement des patientes.....	31
1.1. Critères d'inclusion.....	31
1.2. Critères d'exclusion	31
2. Recrutement des témoins	31
3. Collecte des données	31

II. Etude moléculaire

1. Extraction d'ADN	32
1.1. Prélèvement sanguin	32
1.2 Principe de l'extraction d'ADN	32
2. Génotypage de l' <i>ECA</i>	34
2.1. Amplification par la PCR	34
2.2. Contrôle des produits de PCR	36
3. Etude statistique	36

Résultats et discussions

I. Caractéristiques épidémiologiques de la population d'étude

1. Répartition des sujets selon l'âge	38
2. Indice de masse corporelle	39
3. Groupe sanguin ABO	40
4. Origine géographique	40
5. Antécédents médicaux	42
6. Antécédents obstétricaux	43
7. Antécédents familiaux	44
8. Données clinique	45
8.1. Mode d'accouchement	45
8.2. Etat de santé de bébé	45
8.3. Données biologiques	46
8.3.1. Glycémie à jeun	46
8.3.2. Glycémie postprandiale	47
8.3.3. Bilan rénal	48

III. Résultats de l'analyse moléculaire du polymorphisme I/D de l'ECA

1. Fréquences génotypiques et alléliques	50
1.1. Fréquences génotypiques	50
1.2. Fréquences alléliques	51
2. Corrélation du polymorphisme I/D du gène <i>ECA</i> et certains facteurs de risque du diabète gestationnel	
2.1. Age	52
2.2. Groupe sanguin ABO	53
3. Corrélation du le polymorphisme I/D de l' <i>ECA</i> et les antécédents médicaux et obstétricaux	
3.1. Obésité	54
3.2. Hypertension artérielle	54
Conclusion et perspectives	56
Références bibliographiques	57
Annexes	
Résumés	



Remerciements

Au terme de la rédaction de ce mémoire, nous remercions Dieu qui nous a toujours donné la force de passer à travers toutes les épreuves et les découragements. De nous avoir donnés la volonté, la force et le courage de terminer ce travail.

*Nous remercions sincèrement notre encadreur de mémoire, Madame **DAOUI ZEINEB**, pour ses judicieux conseils. Quelques mots ne suffiront pas à exprimer notre profonde gratitude pour la confiance que vous nous avez accordée en acceptant de superviser ce travail. Nous n'oublierions jamais la gentillesse, la disponibilité, vos encouragements et les qualités scientifiques exceptionnelles et le thème original de notre étude que vous avez su mettre au service de nos apprentissages tout au long de notre collaboration. Aussi, nous vous sommes reconnaissantes pour la grande disponibilité dont vous avez fait preuve.*

*Nous exprimons toute nos gratitudeux aux membres du jury **MME GHARZOULI RAZZIKA**, qui nous a fait le très grand honneur d'accepter de présider ce jury*

***MME ZIADA BOUCHAR HADIA**, pour le temps qu'ils ont consacré à la lecture de ce modeste travail et pour l'honneur qu'ils nous font d'évaluer ce travail.*

*Nous remercions Mme **REZGOUN CHELLATE DJALILA** pour son aide précieux dans la partie pratique de notre travail et sa générosité scientifique qu'elle n'a pas manqué de nous fournir.*

*Nous remercions **MME SATTI** chef de notre filière pour tous les efforts qu'elle a déployé pour réussir et mener à bien notre formation de génétique avec toute l'équipe de nos enseignants.*

*Nous remercions chaleureux **M. REZGOUN MOHAMED LARBI ET MME SEDRATI KHADIDJA** pour leur soutien et responsabilité pour le succès de notre promo génétique.*

Et enfin un grand merci est adressé à mes collègues les étudiants en master 2 génétiques.

*Nous remercions tous ceux qui ont contribué de près ou de
loin pour achever ce travail*

Dédicaces

Je dédie cet humble travail à :

A la mémoire de mon Père Abdelmadjid, mon exemple éternel

J'aurais tant aimé qu'il soit présent aujourd'hui.

Puisse Dieu, le tout puissant, l'avoir en sa sainte miséricorde !

A ma mère Ouarda, ma vie, mon bonheur et mon courage.

Tu as su être pour moi la mère, la sœur et l'amie. Sans tes prières, tes précieux conseils, je n'en serais pas là aujourd'hui. Que dieu le tout puissant te préserve et t'accorde la santé, te prête une longue vie et bonheur.

A mon frère Haroun qui n'a cessé d'être pour moi un exemple de persévérance, de courage et de générosité.

A mes chères sœurs Fatima et Keltoum

Mon beau-frère Farouk

Mes petits neveux Youcef et Bahaa eddine Ali

A mes chères tantes Leïla et Hanen et mon oncle abdel salam

A ma chère amie Abir qui a partagé avec moi les moments difficiles de ce travail

A toutes les personnes qui ont une place spéciale dans mon cœur.

A notre encadreur madame Daoui zeineb pour son aide et ses précieux conseils.

A tous mes enseignants.

A tous mes amis de la promotion

Hadjer

A mon cher père Tayeb :

Autant de phrases et d'expressions aussi éloquentes soit-elles ne sauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance. Tu as su m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie. Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite. Ta patience sans fin, ta compréhension et ton encouragement sont pour moi le soutien indispensable que tu as toujours su m'apporter. Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir. Que Dieu le tout puissant te préserve, t'accorde santé, bonheur, quiétude de l'esprit et te protège de tout mal.

A ma très chère mère Nassima

Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi. Tu m'as comblé avec ta tendresse et affection tout au long de mon parcours. Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études, tu as toujours été présente à mes côtés pour me consoler quand il fallait. En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour toi, reçoit ce travail en signe de ma vive reconnaissance et ma profonde estime. Puisse le tout puissant te donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour.

A ma chère sœur Sara

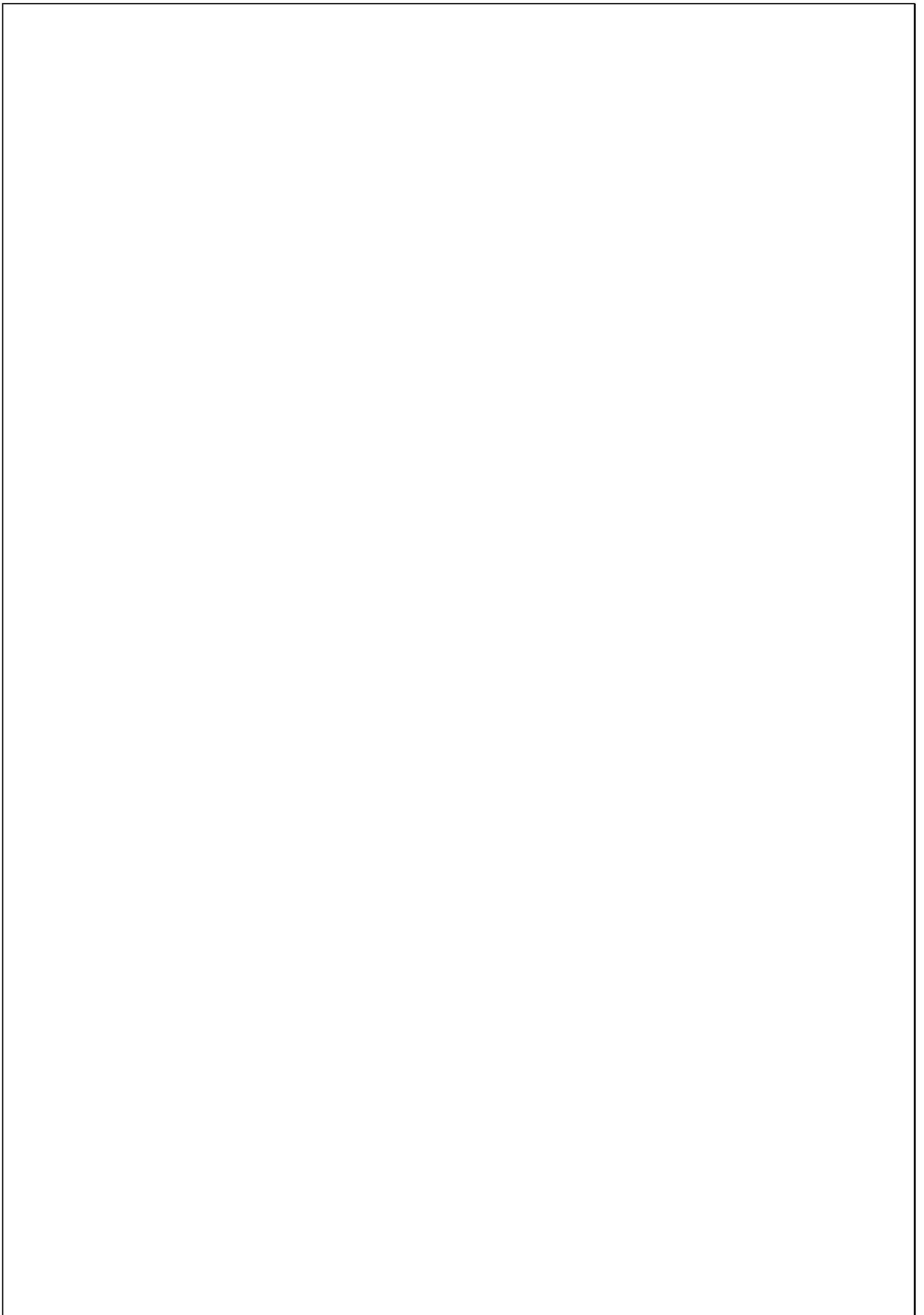
merci pour tout... pour votre amour, la confiance et l'énergie que tu m'adonnée... Tu m'as toujours encouragé et soutenu dans mes choix, grâce à toi j'ai pu tracer mon Chemin et aboutir à mes objectifs et son époux mon beau-frère Mohamed et ses enfants Midou Racim et le petit ange Amir.

A mes honorables frères

Seifeddin, mohamed, et mon prince qui je l'aime beaucoup Anes.

**A TOUTES MA FAMILLE Sellaoui et Amirech
A MA PROCHE AMIE DE MON CŒUR KENZA et MA BINOME HADJER
A TOUS MES AMIES DE LA PROMOTION**

S.ABIR



Liste des Abréviations

ABCC8	<i>Atp binding cassette subfamily c member 8</i>
ADNmt	ADN mitochondrial
AGE	Angiotensinogène
Ang I	Angiotensine I
Ang II	Angiotensine II
APS	l'Algérie presse service
BET	Bromure d'éthidium
CMPF	L'acide 3-carboxy-4-méthyl-5-propyl-2-furanpropanoïque.
CRE	Elément de réponse à l ampc
DG	Diabète gestationnel
DT1	Diabète gestationnel 1
DT2	Diabète gestationnel 2
ECA	Enzyme de Conversion de l'Angiotensine
EDTA	Ethylène Diamine Tetra acetic Acid
ERE	Elément de réponse aux estrogènes
FAPGG	Furylacryloyl-phenylalanyl-glycyl-clycine
FID	Fédération internationale du diabète
GCK	Glucokinase
GHR	Grossesse à haut risque
GRE	Elément de réponse aux glucocorticoïdes
HGPO	Hyperglycémie provoquée par voie orale
HLP	Hyper-lipoprotinaemia
HSP	Protéines de choc thermique (Heatshockproteins)
HTA	Hypertension artérielle
INS	<i>Insulin</i>
IRS-1	<i>Insulin recepteur substrate 1</i>

KCNJ11	<i>Potassium voltage-gated channel subfamily J member 11</i>
MIDD	<i>Maternally inherited diabetes and deafnes</i>
MODY	<i>Maturity - onest - diabets of the young</i>
PDX1	<i>Pancreatic and duodenalhomeobox 1</i>
PNDM	Diabète sucré permanent néonatal
R-AT1	Récepteur transmembranaire type 1
R-AT2	Récepteur transmembranaire type 2
SA	Semaine d'accouchement
SAR	Système rénine-angiotensine
SDS	Sodium dodécyle sulfate
TBE	Tris Borat Ethylene Diamine Tetra acetic Acid
TE	<i>Tris Ethylene Diamine Tetra acetic Acid</i>
TNF-α	<i>Tumor Necrosis Factor-α</i>

Liste des figures

Figure 1 :	Prévalence du diabète chez les adultes de 20 à 79 ans en 2019, 2030 et 2045..	Page 5
Figure 2 :	Histoire naturelle du diabète de type 1	Page 7
Figure 3 :	Sécrétion insulinique au cours de la grossesse normale	page 13
Figure 4 :	Schéma du système local rénine-angiotensine (RAS).....	Page 21
Figure 5 :	Synthèse de l'Angiotensine I par la rénine	Page 23
Figure 6 :	Synthèse de L'Angiotensine II par l'enzyme de conversion de l'angiotensine	Page 24
Figure 7:	Localisation du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine sur le chromosome 17	Page 26
Figure 8 :	Polymorphisme génétique de l'ECA.....	Page 27
Figure 9 :	Répartition des patients selon les tranches d'âge.....	Page 36
Figure 10 :	Classification des patientes selon l'indice de masse corporelle.....	Page 37
Figure 11 :	Répartition des patientes selon leur phénotype sanguin.....	Page 38
Figure 12 :	Répartition des patientes selon l'origine urbaine ou rurale.....	Page 39
Figure 13 :	Répartition des femmes selon les antécédents médicaux.....	Page 40
Figure 14 :	Répartition des femmes selon les antécédents obstétricaux.....	Page 41
Figure 15 :	Répartition des femmes selon les antécédents obstétricaux familiaux.....	page 42
Figure 16 :	Répartition des patientes selon l'état de santé des bébés.....	Page44
Figure 17 :	Répartition des patientes selon leur taux de glycémie à jeun.....	Page 45
Figure 18 :	Répartition des patientes selon leur taux de glycémie postprandiale.....	Page 46
Figure 19 :	Répartition des fréquences génotypiques de polymorphisme I/D du gène ECA des patientes et des témoins.	Page 49
Figure 20	Répartition des fréquences alléliques de polymorphisme I/D du gène ECA des patientes et des témoins.	Page51

Liste des tableaux

Tableau 1 :	Amorces utilisées pour l'amplification du gène <i>ECA</i>	Page 34
Tableau 2 :	Quantités de chaque constituant du milieu réactionnel de la PCR.....	Page 35
Tableau 3 :	Tableau de contingence pour le calcul de l'odds ratio.....	Page 36
Tableau 4 :	Répartition des patientes selon les villes d'Algérie.....	Page 39
Tableau 5 :	Répartition des patientes selon les antécédents de césarienne	Page 43
Tableau 6 :	Répartition des patientes selon leurs résultats de bilan rénal.....	Page 47
Tableau 7 :	Répartition des fréquences génotypiques du polymorphisme ID du gène <i>ECA</i>	Page 50
Tableau 8 :	Répartition des fréquences alléliques du polymorphisme ID du gène <i>ECA</i> ...	Page 50
Tableau 9 :	Corrélation entre le polymorphisme I/D de l' <i>ECA</i> et l'âge des patientes.....	Page 51
Tableau 10 :	Corrélation entre le polymorphisme I/D de l' <i>ECA</i> et les groupes sanguins ABO.....	Page 52
Tableau 11 :	Corrélation entre le polymorphisme I/D de l' <i>ECA</i> et l'IMC des patientes.....	Page 53
Tableau 12 :	Corrélation entre le polymorphisme I/D de l' <i>ECA</i> et les antécédents d'HTA des patientes.....	Page 54



Introduction

Le diabète est connu depuis l'Antiquité, est une maladie caractérisée par une hyperglycémie, c'est-à-dire un taux du sucre élevé dans le sang, au-dessus des valeurs normales. Il existe différents types du diabète, soit le pré diabète, le diabète de type 1, de type 2, le diabète de grossesse et d'autres types plus rares (OMS, 2016).

Le diabète gestationnel (DG) est un réel défi de santé public, il survient généralement après la 20e semaine gestationnelle et résulte d'un déséquilibre hormonal découlant directement de la grossesse (Negrato *et al.*, 2012). Le DG se manifeste par une augmentation du taux de sucre dans le sang qui survient en raison d'une entrave de l'action de l'insuline par les hormones qui sont produites par le placenta telles que l'estrogène, le cortisol et l'hormone placentaire lactogène (Lombardo *et al.*, 2011). Cette condition vient donc avec un état d'insulino-résistance, ce qui signifie que pour maintenir un taux de sucre sanguin constant, l'organisme a besoin de plus d'insuline, car celle-ci devient moins efficace, donc le DG se définit donc comme une intolérance au glucose de sévérité variable qui débute au cours de la grossesse (Negrato *et al.*, 2012).

La physiopathologie du diabète gestationnel est similaire à celle du diabète de type 2 et fait intervenir une majoration de la résistance à l'insuline et par la suite un déficit de la fonction pancréatique β . Si les complications du DG sont bien connues, les critères de dépistage ne font pas encore l'objet d'un consensus universel. La pierre angulaire du traitement reste les mesures hygiéno-diététiques, avec recours à l'insulinothérapie en cas d'échec. Enfin, un suivi des patientes en post partum est indispensable vu le haut risque d'apparition d'un diabète dans le futur (Guariguata *et al.*, 2013).

La complication la plus tendance et l'hyperglycémie maternelle durant la grossesse est associée avec un risque majoré d'obésité dans l'enfance. Certaines études ont également démontré qu'un environnement intra-utérin hyperglycémique pouvait jouer un rôle dans le développement du diabète de type 2 et du syndrome métabolique à l'âge adulte. Par contre pour la femme DG est associé à un risque accru de pré-éclampsie et de césarienne. Ces risques démontrent une corrélation linéaire positive avec le degré d'hyperglycémie initiale. Les taux d'accouchement instrumentalisé, de déchirure périnéale sévère et d'hémorragie du post-partum ne semblent pas être majorés par le DG (Clausen *et al.*, 2008).

L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) est une enzyme clé du SRA (Système Rénine Angiotensine), qui peut convertir l'angiotensine I (Ang I) en un peptide actif qui est l'angiotensine II (Ang II), ce dernier possède un pouvoir vasoconstricteur puissant. D'autre

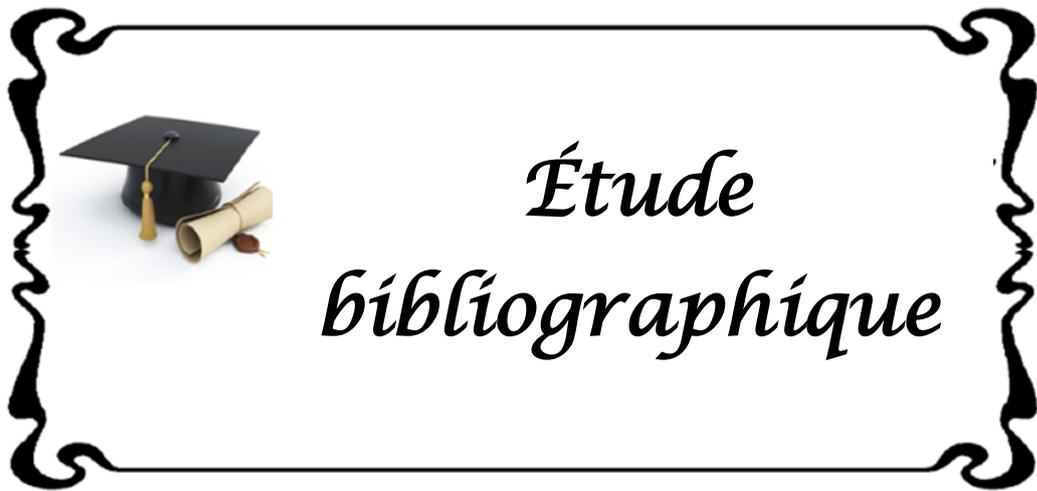
Introduction

part l'ECA est également impliquée dans l'inactivation de la bradykinine qui est un vasodilatateur (Boehm et Nabel, 2002).

Le gène de l'ECA, est localisé sur le chromosome 17q23, mesurant environ 21 Kb et constitué de 26 exons. Le clonage de l'ADNc de l'ECA, a permis d'identifier un polymorphisme d'Insertion (I)/Déletion (D) d'un fragment intronique de 287 pb, riche en séquence *Alu*, au sein de l'intron 16. Trois génotypes sont possibles, deux homozygotes (II et DD) et un hétérozygote (ID). Ce polymorphisme I/D affecte fortement le taux plasmatique de l'ECA, mais son mécanisme d'action est probablement lié à un déséquilibre de liaison avec un autre polymorphisme plutôt qu'à un effet direct, puisque le polymorphisme I/D est localisé dans un intron (Rigat, 1990).

Dans le monde et même en Algérie, aucune étude antérieure sur la corrélation entre le DG et le polymorphisme I/D du gène *ECA* n'a été entreprise. Par conséquent, le but de ce travail est de :

- analyser les paramètres épidémiologiques et anatomo-cliniques des femmes enceintes avec le DG.
- étudier les facteurs de risque impliqués dans l'apparition du DG chez les femmes enceintes algériennes.
- faire une exploration moléculaire du polymorphisme I/D du gène *ECA* chez les femmes avec le DG.
- prospecter d'éventuelles associations gène/pathologie et facteurs de risques/maladie.



Étude bibliographique

I. Généralités sur le diabète

1. Définition du diabète

Le mot diabète vient du grec ancien, dérive de "diabainen " c'est à dire littéralement « qui passe à travers », désignant la fuite des urines qui ne sont pas retenues.

Le diabète est une affection chronique provoquée par un trouble métabolique caractérisé par une augmentation du taux de glucose dans le sang et les urines (hyperglycémie) (Sarwar *et al.*, 2010).

L'augmentation est définie par un taux de glycémie à jeun supérieur à 1,10g/l ou glycémie supérieure à 2g/l à n'importe quel moment de la journée (la glycémie normale à jeun varie de [0,7g – 0,8g] à [1g -1,10g] par litre du sang) (Sarwar *et al.*, 2010).

Chez un individu sain, le contrôle de la glycémie se fait par l'insuline, une hormone hypoglycémisante sécrétée par le pancréas. L'insuline permet l'entrée du glucose dans les cellules hépatiques, adipeuses et musculaires afin qu'il soit utilisé comme source d'énergie. Chez les personnes atteintes du diabète, s'apparaît une diminution, voire une absence totale, de la sécrétion d'insuline conduisant à une augmentation de la glycémie également appelée hyperglycémie (Thorens et Labouèbe, 2021).

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), cette maladie métabolique et chronique survient lorsque le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline à cause d'un défaut complet ou partiel ou que l'organisme n'utilise pas correctement l'insuline qu'il produit (Le corps devient résistant à l'insuline produite). Cette hyperglycémie entraîne, à terme, des complications organiques telles que des atteintes d'organes (reins, rétine, cœur), de nerfs et de vaisseaux sanguins et ce, de manière irréversible (Galtier, 2010).

2. Historique du diabète

Le diabète est connu depuis la plus haute antiquité en Égypte. Le papyrus d'Ebers est le plus ancien document qui fait mention à une maladie comportant les mêmes caractéristiques clinique du diabète sous le terme « urines très abondantes », donc le papyrus est la première référence médicale connue au diabète sucré (Guillon-Metz, 2017).

En Inde, au Ve siècle, deux médecins Sursauta et Charaka, ont parlé aussi d'un phénomène d'urines du miel qui signifie que les urines des patients attirent les mouches et les fourmis comme le miel, et ils ont l'utilisé comme une méthode de diagnostic (diabète mellitus) (Garabed et Judit, 2005).

Étude bibliographique

Vers le XVII^e siècle, Thomas Willis, le médecin personnel du roi Charles II d'Angleterre, a constaté que les urines des diabétiques sont du goût sucré (Garabed et Judit, 2005).

En 1776, Mathew Dobson a fait une enquête sur un patient diabétique pour montrer que l'urine contient une concentration élevée du glucose. A la fin de cette époque, ils ont découvert l'hyperglycémie dans le diabète (Ian, 2014).

En 1869, Paul Langerhans a découvert que le pancréas contient des îlots des cellules portant son nom aujourd'hui (îlots de Langerhans) dont la fonction est inconnue en plus des cellules sécrétant des sucs pancréatiques (jolles, 2002).

En 1890, Minkowski a fait une ablation du pancréas chez un chien pour provoquer le diabète, dont le but est de démontrer la responsabilité de cet organe dans l'apparition du diabète (karamanou *et al.*, 2016).

Au début de 1920, une équipe de chercheurs canadiens, Frederick Banting et Charles Best, ont découvert un extrait pancréatique hypoglycémiant « l'insuline », l'insuline a été purifiée, la rendant disponible pour le traitement efficace du diabète (Dominguez et Licata, 2001).

En matière de diabète, Claude Bernard apporte deux éléments importants : il montre que l'homme est capable de produire le glucose à partir des aliments, et que c'est le foie qui fabrique le glucose à partir des sucres et des protéines. Ainsi, en absence d'alimentation, l'homme est capable de fabriquer du glucose aux dépens des muscles et des os, c'est la « Fonction néo-glycogénique » (Schlienger, 2020).

3. Épidémiologie

Le diabète est l'une des plus grandes catastrophes sanitaires depuis plusieurs années. Cette pathologie est très répandue dans le monde. D'après les statistiques de la Fédération internationale du diabète (FID), une personne sur onze (1/11) souffre du diabète. Donc une totalité de 463 millions de personnes atteintes du diabète à travers le monde incluent le diabète de type 1 et de type 2, diagnostiqué et non diagnostiqué. La majorité est des adultes âgés de 20 ans à 79 ans. Cela représente 9,3% de la population mondiale, ce nombre peut augmenter jusqu'à 578.4 millions (10,2%) à 2030 et jusqu'à 700.2 millions (10,9%) à 2045 (Figure 1) (FID, 2019).

Étude bibliographique

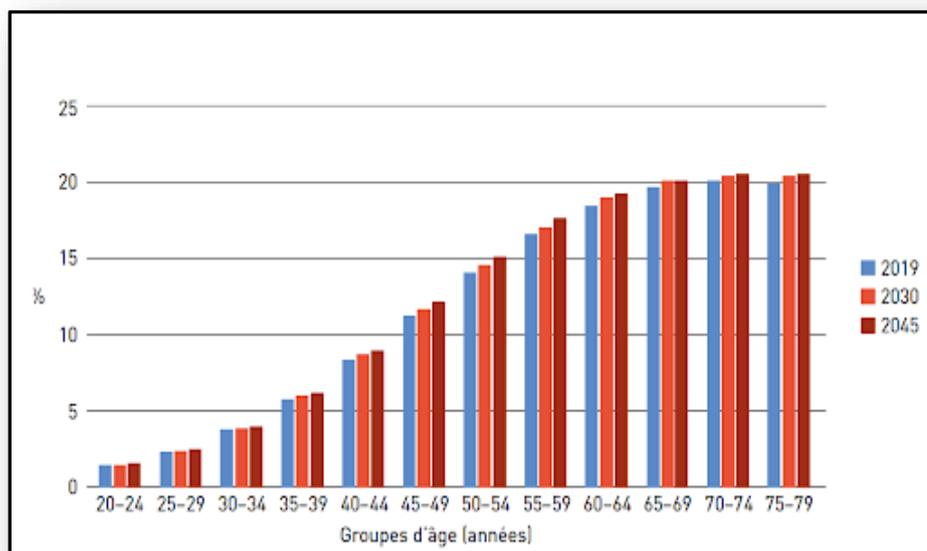


Figure 1: Prévalence du diabète chez les adultes de 20 à 79 ans en 2019, 2030 et 2045 (FID, 2019).

Dans la population âgée de moins de 20 ans, 1,1 million d'enfants et d'adolescents atteints du diabète de type 1, alors que 20,4 millions d'enfants nés affectés par l'hyperglycémie.

En 2019, parmi les personnes affectées par le diabète, environ 17,2 millions d'hommes de plus que de femmes, donc la prévalence du diabète chez les femmes est légèrement inférieure à celle observée chez les hommes. Dans la même année un nombre de 4,2 millions de décès a été estimé à cause du diabète et ses complications dans le monde (FID, 2019).

En Europe, 59,3 millions d'adultes âgés de 20 à 79 ans vivant avec le diabète en 2019, soit 8,9% de la population régionale, et près de 465 900 décès chez la population de 20 à 79 ans, sont attribués au diabète et à ses complications (8,5 % de la mortalité) (FID, 2019).

Selon les projections d'OMS pour 2025, l'Algérie figure parmi les pays à haut risque d'incidence du diabète. Des préventions que 30% de la population algérienne soit affectée dans l'avenir en cas d'absence de respect des précautions nécessaires. De cette manière le diabète devenir le troisième facteur de décès en Algérie (OMS, 2019).

4. Classification du diabète

Quatre types de diabète ont été définis par l'OMS, prenant en considération :

- les différentes causes de la maladie.
- la physiopathologie de la maladie.
- l'état du patient au moment de son déclenchement.

Étude bibliographique

4.1 Diabète de type 1

Dans la nouvelle classification, le terme «diabète insulino-dépendant» est remplacé par «diabète de type 1» (DT1) (Perlemuter *et al.*, 2000).

Le DT1 est une affection due à une destruction auto-immune (le corps stimule ses mécanismes de défenses naturelles contre lui-même) des cellules bêtas du pancréas provoquant un déficit d'insuline, une hormone responsable de la régulation de la glycémie dans le corps. Il touche essentiellement les sujets jeunes (diabète juvénile) et le processus d'auto destruction débute plusieurs années avant le déclenchement de la maladie dans 40% des cas, le DT1 apparaît avant l'âge de 20 ans (Mallone, 2017).

Dans la majorité des cas (85% à 90%) un ou plusieurs anticorps sont présents, sont des anti-ilots de langerhans et anti-insuline. La présence de ces anticorps dans le sang est l'un des marqueurs de la réaction auto-immune (Jordan *et al.*, 2007).

L'étiologie de DT1 comprends à la fois des facteurs génétiques de susceptibilité et des facteurs environnementaux déclenchant. D'après la caractéristique du DT1 est l'insulite, une situation caractérisée par une infiltration lymphocytaire des ilots de langerhans. L'infiltration est principalement due à la présence des lymphocytes T CD8 avec une forte concentration et des lymphocytes T CD4 en plus des lymphocytes B et des macrophages (Willcox *et al.*, 2009). Dont les lymphocytes B sont responsables de la sécrétion des anticorps dirigés contre les auto-antigènes des cellules bêtas et les LT CD 8 sont les principaux effecteurs de la destruction. La progression de l'insulite entraîne la destruction d'une grande masse des cellules betas provoquant l'apparition clinique de la maladie, les premiers symptômes s'apparaissent lorsque 80% des cellules betas sont détruites (Calderon *et al.*, 2014).

La maladie se présente en 3 phases :

- une phase de latence caractérisée par les prédispositions génétiques.
- une phase préclinique silencieuse comprenant l'atteinte auto-immune responsable de l'insulite suivie de la phase de pré-diabète où la glycémie à jeun est encore préservée mais la glycémie après charge en glucose est pathologique du fait d'une sécrétion d'insuline diminuée mais encore équivalente à 20 % de la sécrétion normale.
- la phase clinique de diabète avec l'état d'hyperglycémie par carence en insuline; moins de 10-15 % des cellules bêta sont fonctionnelles (Figure 2) (Mallone, 2017).

Étude bibliographique

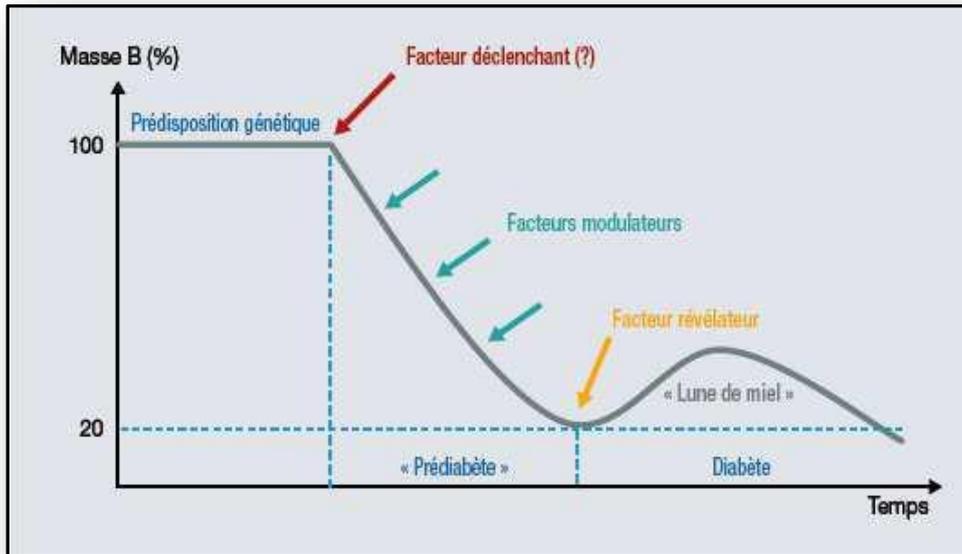


Figure 2 : Histoire naturelle du diabète de type 1 (Dubois-Laforgue, 2010).

4.2 Diabète de type 2

Le diabète type 2 (DT2), anciennement nommé diabète non insulino-dépendant (DNID), appelé également diabète de la maturité. Ce type de diabète représente de 90 à 95% du total des cas de diabète dans le monde (Saul *et al.*, 2018).

Cette affection est due à une combinaison d'une résistance à l'insuline "insulino-résistance" en grande partie due à l'obésité et un déficit de l'insulino-sécrétion induite par des facteurs génétiques et environnementaux. Le déficit de l'insuline est dû à une cause probablement multifactorielle mais généralement considéré comme un défaut métabolique et non pas auto-immune (Saul *et al.*, 2018).

4.3 Diabète gestationnel

Le DG est défini comme une intolérance du glucose, débutant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse et il est généralement dépisté au deuxième trimestre de grossesse (entre 24 et 28 semaines de l'aménorrhée ou absence des règles). Le DG est caractérisé par une hyperglycémie avec des valeurs supérieures à la normale mais inférieures à celles posant le diagnostic du diabète (Bellamy *et al.*, 2009).

Les femmes avec le DG ont un risque de complications pendant la grossesse et à l'accouchement et un risque de développer un diabète de type 2 peut toucher les descendants de ces femmes (Schaefer *et al.*, 2018).

Étude bibliographique

Les facteurs génétiques sont l'un des composants du développement de la maladie comme pour le DT2, d'ailleurs il a été montré que le DG et le DT2 présentent des similitudes (Low *et al.*, 2016).

4.4 Autres types du diabète

4.4.1 Diabètes de types MODY

Les diabètes MODY (*Maturity-Onset Diabetes of the Young*) présentent des formes héréditaires du diabète sucré à transmission autosomique dominante (Annexe 1). Ces maladies monogéniques sont le résultat des mutations hétérozygotes au cours de diverses transcriptions des facteurs agissant dans le développement et la maturation des cellules bêtas pancréatiques (Anik *et al.*, 2015). Les études cliniques ont montré que dans ces situations, la capacité sécrétoire en insuline était quantitativement insuffisante mais sans insulino-résistance (Urbanova *et al.*, 2020).

4.4.2 Diabète mitochondriale

Le diabète mitochondrial (MIDD) (*Maternally Inherited Diabetes and Deafness*), représente environ 1% des diabètes mais reste encore très souvent méconnu par les médecins (Meas *et al.*, 2010). Plusieurs mutations ont été trouvées associées à un risque accru de développer un diabète, la plupart d'entre eux sont rares. Une mutation ponctuelle dans l'ADNmt en position 3243 changeant une adénine par une guanine est associée au MIDD. Cette mutation provoque un déséquilibre dans la mitochondrie entre les protéines codées par le génome nucléaire et le génome mitochondrial entraînant une détérioration progressive dans l'homéostasie du glucose au cours de la vie (Maassen *et al.*, 2006).

4.4.3 Diabète néonatal

Le diabète néonatal est défini par une hyperglycémie persistante survenant avant le sixième mois de vie, il en existe deux types :

- **Le diabète sucré néonatal transitoire liée à 6q24** : est défini comme un diabète causé par des aberrations génétiques du locus 6q25.
- **Le diabète sucré permanent néonatal (PNDM)** : se caractérise par l'apparition d'une hyperglycémie au cours des six premiers mois de la vie. Le diabète sucré est associé à une carence en insuline partielle ou complète (Lemelman *et al.*, 2018).

II. Diabète gestationnel

Le DG est une hyperglycémie de sévérité variable, débutante ou diagnostiquée pour la première fois pendant la grossesse à cause d'un trouble de la tolérance glucidique, il touche 5 à 10 % des femmes enceintes (Regnault *et al.*, 2016).

1. Historique

La présence de glycosurie physiologique au cours de la grossesse et de l'allaitement a été décrite en 1856, et en 1877 différents types de sucre ont été identifiés dans l'urine, le lactose étant le type de sucre le plus fréquemment trouvé dans les urines des femmes enceintes. L'incidence de la glycosurie vraie variait de 10% à 100%, certains auteurs croyaient que c'était un véritable diabète et d'autres que c'était une affection bénigne. Le fait que de nombreuses femmes qui présentaient de la glycosurie présentaient des symptômes typiques du diabète, comme la polydipsie, la polyurie, la poly-hydramnion et même des effets indésirables sur le fœtus, a permis de croire qu'il pourrait représenter un véritable diabète (Negrato et Gomes, 2013).

En 1882, Duncan a rapporté les résultats de la grossesse chez 16 femmes avec 22 grossesses. Des taux élevés de mortalité maternelle et périnatale étaient présents : plus de 60% pour les mères et 47% pour les nouveau-nés. Les observations et les constatations qu'il a faites à la suite de ces grossesses lui ont permis de tirer plusieurs conclusions :

- le diabète peut se développer pendant la grossesse.
- le diabète peut survenir seulement pendant la grossesse, étant absent à d'autres moments;
- le diabète peut cesser avec l'interruption de la grossesse, qui se répète quelque temps après la naissance.
- le diabète peut se développer peu après la parturition.
- le diabète peut ne pas revenir dans une grossesse après sa guérison.
- la grossesse peut se produire en présence de diabète.
- la grossesse et l'accouchement ne semblent pas affectés par le diabète.
- la grossesse risque d'être interrompue fréquemment par la mort du fœtus (Negrato et Gomes, 2013).

Dans les années 1950, les chercheurs ont définis de nombreux facteurs de risque pour le développement de la normalité dans le métabolisme glucidique pendant la grossesse, et le terme diabète sucré gestationnel est devenu accepté. Peu de temps après, des programmes de

Etude bibliographique

dépistage ont été proposés pour la détection précoce des diabètes pendant la grossesse. Dr Priscilla white a proposé le «White' Classification » qui est devenu une marque de commerce dans la classification du diabète et de la grossesse. Cette classification a été révisée à plusieurs reprises afin de séparer ces patients atteints de DG de ceux avec des diabètes préexistants. Une liste alphabétique a été ajoutée à la classification originale qui tient compte de l'âge de l'apparition du diabète, la durée du diabète et la présence des complications liées au diabète (Negrato et Gomes, 2013).

2. Epidémiologie

La prévalence du DG peut varier selon les critères utilisés, elle était estimée en France (2013) à 11,6% mais pratiquement le double aux Etats-Unis d'Amérique (3,8%), mais elle est plus élevée dans les populations spécifique chez les amérindiennes (5,1%) et dans les populations d'origine asiatique (6,3%) avec une tendance actuelle va vers une augmentation de la prévalence (Vambergue, 2011).

En Europe les prévalences sont plus basses en Europe du nord (0,6 à 3,6 %), par contre elle a un taux élevée et variable dans des autres populations comme l'Italie (le taux est presque identique de taux de la France (6%) (Vambergue, 2011).

En Algérie, à partir de la déclaration de l'Algérie presse service (APS) dans la journée mondiale de la femme et le diabète, il a été précise 15 à 20 % des prévalences étaient sujettes au DG. La prolifération de la maladie révèle un taux élevée durant ces dernières années (2 femmes sur 10) (Aouiech, 2017).

3. Facteurs de risque

Les facteurs de risque du DG sont classés en deux parties les facteurs en dehors de la grossesse et en cours de la grossesse:

- une grossesse tardive : chez les femmes âgées de plus de 35 ans, la prévalence atteint 14,2%.
- des antécédents personnels de DG : pour les femmes ayant déjà développé un DG lors d'une précédente grossesse, la prévalence monte à 50%.
- des antécédents de macrosomie fœtale : poids de naissance d'un bébé supérieur à 4 kg.
- des antécédents familiaux de DT2 (parents, frère, sœur).
- l'indice de masse corporelle (IMC:25kg/m²) : chez les femmes atteintes d'obésité et de surpoids, la prévalence atteint respectivement 19,1% et 11,1%.
- surcharge : pondérale et sédentarité.

Etude bibliographique

- HTA (L'hypertension artérielle)
- souffrir du syndrome des ovaires poly kystiques
- prendre un médicament à base de cortisone de façon régulière
- l'hérédité
- ethnies: afro-américaine, hispanique, amérindienne, aborigène.
- inactivité physique.
- maladie ou facteurs de risque cardiovasculaire (Tobias, 2011).

D'autres facteurs de risque spécifiques ont été observés durant la grossesse, tels que:

- prise pondérale gestationnelle excessive selon les recommandations de l'institut de médecine.
- inactivité physique.
- apport alimentaire excessif en lipides, en saccharose ou en protéines animales et une consommation insuffisante de fibres (IADP, 2010).

D'autres éléments ont également été corrélés à un risque plus élevé de DG. Ces derniers sont un isolement social, un score de dépression élevé au début de la grossesse, une exposition au stress excessive, comme des événements de vie majeurs et un déficit en vitamine D (IADP, 2010).

- **Femme enceinte ne présentant pas de risque**

Si la femme enceinte ne présente pas au moins un de ces facteurs de risque, il faut chercher un DG seulement en cas d'hydramnios (quantité trop importante de liquide amniotique) ou de biométries fœtales (mesures de la dimension du fœtus) supérieures ou égales au 97^e percentile. Il est à noter qu'une jeune femme ni obèse, ni en surpoids et avec une bonne hygiène de vie peut développer un diabète gestationnel. Il s'agit d'un dérèglement hormonal favorisé par certains facteurs et parfois inévitable (Tobias, 2011).

4. Physiopathologie

La grossesse est caractérisée par une augmentation de la résistance à l'insuline, qui est corrélée avec l'avancée de l'âge gestationnel. L'unité foeto-placentaire est à l'origine de cette insulino-résistance et, bien que les mécanismes ne soient pas complètement connus, la production placentaire de TNF- α (Tumor Necrosis Factor- α), de l'hormone lactogène placentaire, d'hormone de croissance et l'augmentation des taux sanguins de cortisol et de progestérone sont des facteurs contributifs clairement démontrés. Pour contrecarrer cette

Etude bibliographique

augmentation de la résistance à l'insuline et maintenir une normo-glycémie chez la mère, la production d'insuline par les cellules β se majore également (Agha-Jaffar *et al.*, 2016).

La physiopathologie de DG est similaire au DT2 au cours de la gestation, de sorte que le DG pourrait être le reflet d'un stade précoce de DT2 survenant dans le contexte de la grossesse, la première anomalie fonctionnelle rencontrée est l'augmentation de l'insulinémie à jeun. Avec des taux qui sont en général multipliés par deux entre le premier et le dernier trimestre de la grossesse. La majorité des femmes développant un DG présentent aussi un déficit relatif de la fonction β , provoquant une hyperglycémie postprandiale au début et une hyperglycémie à jeun par la suite. Des études longitudinales montrent que la sensibilité à l'insuline est diminuée avant la dysfonction des cellules β . Si les patientes présentent déjà une insulino-résistance avant la conception, le processus est accéléré. Les taux de glucose sanguins élevés fournissent le substrat pour une croissance fœtale majorée qui est en partie stimulée par l'hyperinsulinisme fœtal. Les taux élevés d'acides aminés et d'acides gras non saturés contribue aussi à la physiopathologie du DG (Sweeting *et al.*, 2016).

Les taux de glucose sanguins élevés fournissent le substrat pour une croissance fœtale majorée qui est en partie stimulée par l'hyperinsulinisme fœtal. Les taux élevés d'acides aminés et d'acides gras non saturés contribue aussi à la physiopathologie du DG (Sweeting *et al.*, 2016).

4.1. Glycorégulation chez la femme enceinte non diabétique

Certaines études ont montré que les insulinémies des témoins avec DG à jeun étaient plus élevées que chez les femmes enceintes normo-tolérantes (Zimmer *et al.*, 1996).

C'est une période de 2 moitiés début par l'hypoglycémie puis la régulation glycémique.

➤ 1^{ère} moitié de la grossesse

A cause de la diminution de glycémie surtout la nuit et au réveil, l'insulinémie et l'insulino-sensibilité va se augmenter (phase de développement du fœtus).

➤ 2^{ème} moitié de la grossesse

La tolérance au glucose baisse au cours de la grossesse normale, c'est une cause de la discrète insulino-résistance favorisée par les hormones placentaires (HPL et progestérone) et l'augmentation des hormones de contre-régulation glycémique (cortisol, leptine, hormone de croissance) (Figure 3) (Galtier, 2010).

Etude bibliographique

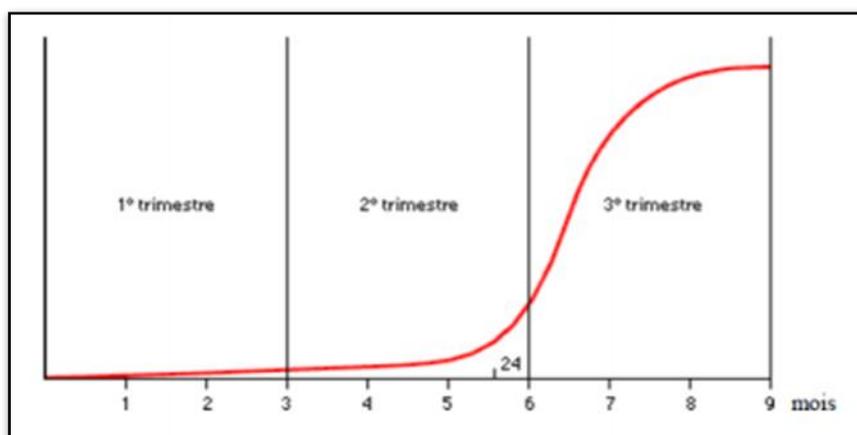


Figure 3: Sécrétion insulínique au cours de la grossesse normale (Sanofi, 2011).

4.2. Glycorégulation chez la femme enceinte à risque de diabète

En distingue deux moitié début par hypoglycémique tendance à l'hyperglycémie (dans le 2eme trimestre)

➤ Première moitié

Tendance à l'hypoglycémie (phase d'anabolisme) et la cétose

➤ Deuxième moitié (20 SA)

L'insulino-sécrétion est insuffisante, si le diabète est pré-gestationnel ou révélation d'un DG ça va donner une hyperglycémie (Vejrazkova *et al.*, 2014).

4.3. Anomalies liées à l'insulino-résistance

L'insulino-résistance pathologique n'est pas le principal facteur d'un DG. Pendant la grossesse, le nombre de transport de glucose ainsi que le taux de substrat IRS-1 sont diminués par rapport à une femme non enceinte. En comparant un groupe de femmes enceintes normo-tolérantes à un groupe de femmes enceintes avec DG, ces taux sont encore plus bas. En effet, le transport du glucose a été diminué de 54% ($P < 0,05$) dans le groupe des femmes enceintes avec DG par rapport aux femmes non enceintes. La phosphorylation du substrat IRS-1 a également diminué traduisant une baisse du taux de substrat IRS-1 d'environ 44% dans les cellules musculaires squelettiques des femmes enceintes avec DG par rapport aux femmes non enceintes (Friedman *et al.*, 1999).

Les publications sur la sensibilité à l'insuline des femmes enceintes avec DG ou normo-tolérantes par rapport aux femmes non enceintes sont contradictoires. Certaines semblent trouver une sensibilité à l'insuline inchangée chez les femmes enceintes (diabétiques ou non) par rapport aux femmes non gestantes. A l'inverse, une altération de la sensibilité à l'insuline

Etude bibliographique

chez les femmes enceintes saines (66%, ($p < 0,05\%$)) et les femmes avec un DG (84%, ($p < 0,05\%$)) par rapport à des femmes non enceintes est démontrée dans d'autres parutions (Catalano *et al.*, 1993).

La dégradation hépatique de l'insuline est par contre identique chez toutes les femmes enceintes (mais 30% inférieure aux femmes non enceintes) (Zimmer *et al.*, 1996).

L'augmentation de l'insulino-résistance demande une augmentation de l'insulino-sécrétion. Or quelque fois, la réponse physiologique est insuffisante (Zimmer *et al.*, 1996).

4.4. Anomalies liées à l'insulino-sécrétion

Les résultats des recherches basées sur la comparaison de l'insulinémie à jeun entre les femmes normo-tolérantes et les femmes avec un DG divergent là aussi en fonction des auteurs. Certaines trouvent un taux d'insuline sanguin plus élevé chez les femmes présentant un diabète gestationnel, d'autres trouvent un résultat semblable (Kautzky-Willer *et al.*, 1997).

La sécrétion d'insuline et les mécanismes de régulation de la glycémie subiraient, eux, des modifications lors d'un DG par rapport à une femme enceinte normo-tolérante. Une étude récente aurait trouvé un métabolite présent en plus grande quantité chez les femmes avec un DG révélant un dysfonctionnement des cellules β . Il s'agit du CMPF : l'acide 3-carboxy-4-méthyl-5-propyl-2-furanpropanoïque. L'apport alimentaire déclenche physiologiquement un pic insulinaire. Ce pic insulinaire est, comparativement aux femmes présentant un DG, plus élevé et plus rapide chez les femmes enceintes normo-tolérantes (Kühl, 1991).

De plus, lors d'un DG, la sensibilité des îlots de Langerhans au glucose est diminuée de 40 à 50% ($p < 0,01$) par rapport aux femmes enceintes normo-tolérantes et aux femmes non enceintes. Ces deux facteurs cumulés traduisent l'incapacité du pancréas à sécréter l'insuline en quantité suffisante dans le DG pour maintenir l'homéostasie de la glycémie (Kautzky-Willer *et al.*, 1997).

5. Dépistage et critères du DG

Absence de consensus positif mais des recommandations validées par les instances nationales de diabétologie et de gynécologie se sont mis d'accord sur les critères des personnes à risque et la méthode diagnostique à utiliser dans les 24 à 28 SA chez toutes les femmes enceintes (Regnault *et al.*, 2016) (Annexe 2).

5.1. Méthodes de dépistage

Le premier trimestre prescrire une prise de sang à jeun pour doser le sucre dans le sang. Si la valeur est supérieure ou égale à 0,92 g/l, il s'agit d'un DG (Laurent, 2013).

Etude bibliographique

5.1.1. Test de surcharge

Ce test est réalisé avec 75gr de glucose oral pour les femmes enceintes de 6^{ème} mois :

- Glycémie à jeun ≥ 5.1 mmol/l
- Glycémie à 1 h ≥ 10 mmol/l
- Glycémie à 2 h $\geq 8,5$ mmol/l (D'anna *et al.*, 2019).

Un seul critère est suffisant pour poser le diagnostic.

5.1.2. Test d' O'Sullivan

Ce test est réalisé par la charge orale du glucose de 50 g à n'importe quel moment de la journée avec un dosage de la glycémie 1 h après.

- Si la glycémie $> 2g/l$: diagnostic de diabète
- Si la glycémie $> 1,30$ g/l : le test est positif => une hyperglycémie provoquée par voie orale doit être réalisée.

Auparavant, on pratiquait le test O'sullivan suivi d'un HGPO (hyperglycémie provoquée par voie orale) s'il était positif (Fontaine, 2003).

5.1.3. HGPO « hyperglycémie provoquée par voie orale »

Le DG est dépisté à l'aide d'un examen complémentaire appelé « hyperglycémie provoquée par voie orale » (HGPO). Le médecin fait ingérer 75 g de glucose (sucre) à la mère lorsqu'elle est à jeun, et il mesure sa glycémie deux heures après. Ce test de dépistage peut être pratiqué avant la conception (chez les femmes qui présentent un profil de risque élevé) ou entre la 24^e et la 28^e semaine d'aménorrhée (au cours du 5^e mois de grossesse).

Le 2^{ème} de HGPO teste est réalisé par la charge orale de glucose : 100 g chez une patiente à jeun glycémies dosées à 1h, 2h, 3h (D'anna *et al.*, 2019).

Le DG est retenu si 2 chiffres de glycémies sont pathologiques.

- à jeun $\geq 0,95$ g/l
- 1h $\geq 1,80$ g/l
- 2h $\geq 1,55$ g/l
- 3h $\geq 1,40$ g/l (Annexe 4).

5.2. Symptomatologie

Il est important de faire un dépistage chez toutes les femmes enceintes car le DG peut être sans symptômes (asymptomatique) passé inaperçu, ou bien il présente des symptômes identiques à ceux des autres types de diabète:

Etude bibliographique

- soif intense
- augmentation du volume et de la fréquence des urines.
- fatigue importante
- maux de tête...
- Bouche sèche (Regnault *et al.*, 2016 ; Laurent, 2013).

D'autres signes évocateurs d'un diabète sucré peuvent être masqués ou confondus avec des conséquences normales de la grossesse. Par exemple, l'augmentation de l'appétit est souvent considérée comme un signe physiologique de la grossesse, tandis que la perte de poids induite par le diabète peut être compensée par la prise de poids liée à la grossesse (Regnault *et al.*, 2016 ; Laurent, 2013).

6. Complication et risque de DG

Le DG peut entraîner des complications rares mais parfois sévères, notamment s'il n'est pas dépisté ou non/mal traité :

6.1. Pour le bébé

Les risques se situent en générale dans la période prénatale. La mère transmet au fœtus le glucose en surplus, cette réserve est stockée dans les organes de l'enfant qui conduisant à :

➤ la macrosomie

Le poids excessifs (poids à la naissance supérieur à 4kg) est courant pour que le mineur soit plus grand que la normale pour leur âge gestationnel, Ceci augmente le risque de problèmes à la naissance et la probabilité du travail induit ou d'une naissance césarienne. Par exemple, les grandes augmentations de poids à la naissance le risque de dystocie d'épaule, qui est une condition concernant la difficulté de donner naissance due au de grande taille du torse du mineur qui est ont logé derrière l'os pelvien. Ceci peut être dangereux, car la tête peut être masquée, qui peut bloquer la respiration du mineur quand le fuselage est coincé (Regnault *et al.*, 2016).

➤ détresse respiratoire

Le syndrome de détresse respiratoire est un état de santé qui concerne la difficulté dans la respiration pour le mineur, menant souvent à la confiance dans les mécanismes de respiration d'aide dans les stades précoces de la durée. Avec du temps, comme poumons mûrissez et gagnez la force, la capacité du mineur de respirer indépendamment est presque toujours obtenu (Bellamy *et al.*, 2009).

Etude bibliographique

➤ hypoglycémie néonatale

Sous peu suivant la naissance, elle est courante pour des mineurs nés à une mère avec du DG pour rencontrer des problèmes de santé en raison d'une production plus élevée d'insuline qui normale. Des taux de sucre sanguin bas, qui est une condition connue sous le nom d'hypoglycémie, sont souvent observés dans les mineurs portés à ces mères et peuvent avoir comme conséquence les symptômes tels que l'irritabilité et la fatigue excessive. Dans des cas sévères, l'hypoglycémie peut mener aux grippages dans le mineur (Bellamy *et al.*, 2009).

Les alimentations fréquentes peuvent aider à réduire cet effet, alors que quelques mineurs peuvent exiger de l'administration intraveineuse d'une solution de glucose de satisfaire aux taux de sucre sanguin bas jusqu'à ce qu'ils reviennent à la normale (Bellamy *et al.*, 2009).

➤ la dystocie des épaules peut engager le pronostic vital de l'enfant

Ses facteurs de risque principaux sont l'antécédent de dystocie des épaules et la macrosomie fœtale, mais ils sont peu prédictifs, 50 % à 75 % des dystocies des épaules survenant en leur absence. De plus, la très grande majorité des accouchements en présence de ces facteurs de risque ne donnent pas lieu à une dystocie des épaules. Il n'existe pas de preuve directe qu'agir sur ces facteurs réduise le risque de dystocie des épaules, sauf pour le DG (Regnault *et al.*, 2016).

6.2. Pour la mère

Les femmes ayant présenté un DG ont un risque de récurrence de DG situé entre 30-84% lors d'une grossesse ultérieure et ont un risque multiplié par 7 de développer un diabète de type 2, un risque multiplié par 2 à 5 de développer un syndrome métabolique et un risque multiplié par 1,7 de développer plus tard une maladie cardiovasculaire (Regnault *et al.*, 2016).

La complication la plus grave est la survenue toxémie gravidique et la prévalence accrue d'HTA. Dans ce cas il y a un risque d'accouchement prématuré ou par césarienne (Regnault *et al.*, 2016).

6.3. Surveillance des complications

La grande majorité des DG ne vont pas se compliquer car ils vont très bien répondre à l'association de modifications nutritionnelles et d'une activité physique adaptée, mais ils doivent être surveillés :

- le poids
- la tension artérielle.
- la créatinine plasmatique micro albuminurie puis protéinurie

Etude bibliographique

- le fond d'œil 1/3 mois 1/mois si rétinopathie
- la bandelette urinaire pour recherche acétone et albumine (Regnault *et al.*, 2016).

7. Surveillance de la grossesse

En cas de DG équilibré et en l'absence d'autre pathologie ou de facteur de risque associé, il n'y a pas d'argument justifiant un suivi clinique différent des autres grossesses (accord professionnel). La présence de facteurs de risque surajoutés (obésité, mauvais équilibre glycémique, hypertension artérielle chronique) peut justifier une surveillance (Lepercq, 2011).

7.1. Diététique

Le régime est le traitement de la majorité des témoins. Le fractionnement est la stratégie de ce régime, plus il répartie en 3 repas et de 3 collations. L'apport calorique va de 2000 à 1500 kcal/j selon le poids de la patiente soit environ 20 à 30 kcal/kg avec un apport glucidique de 250 à 180 g/24h en privilégiant les glucides à index glycémique bas (légumineuses et pâtes) (Regnault *et al.*, 2016) (Annexe 3).

7.2. Insulinothérapie

En l'absence de facteur de risque de macrosomie ou de problème obstétrical (HTA gravidique notamment) et après deux semaines de régime fractionné, l'insulinothérapie est instituée si la glycémie à jeun $\geq 1,05$ g/l et/ou la glycémie 90 minutes après le repas $\geq 1,40$ g/l. S'il existe un ou plusieurs facteurs de risque, l'insulinothérapie est instituée si la glycémie à jeun est $\geq 0,9$ g/l et/ou la glycémie postprandiale $\geq 1,20$ g/l malgré la diététique.

Les femmes sont suivies tous les 15 jours avec prise du poids, de la pression artérielle, on s'assure de l'absence d'œdèmes des membres inférieurs, contrôle de la bandelette urinaire avec analyse des glycémies capillaires (6 autocontrôles/j avant et 1h30 après chaque repas) et adaptation des doses d'insuline (Regnault *et al.*, 2016).

7.3. Suivi obstétrical

Lorsque les objectifs glycémiques sont atteints et en l'absence de complications, la surveillance et l'accouchement ne présentent pas de particularité. En cas de mauvais équilibre glycémique ou de retentissement fœtal (macrosomie, hypertrophie septale) ou encore s'il existe par ailleurs une hypertension artérielle, la surveillance doit être rapprochée, estimée au cas par cas par l'obstétricien.

Le mode d'accouchement est fonction du degré de macrosomie fœtale (en sachant que l'échographie n'a une sensibilité pour détecter la macrosomie que de 50 %). En l'absence de

Etude bibliographique

consensus, l'attitude suivante est proposée : si le poids fœtal est estimé ≥ 4500 grammes, une césarienne de principe est indiquée. Dans les autres cas, un déclenchement dans la 39^{ème}SA peut être envisagé en cas de macrosomie. Le choix de la voie d'accouchement dépend de la confrontation fœto-pelvienne (Lepercq, 2011).

La surveillance de l'enfant doit être renforcée au minimum les 24 premières heures après l'accouchement (glycémie toutes les 2 heures). Celle-ci doit rester supérieure à 0,40 g/l.

L'allaitement doit être conseillé car il contribue au retour à la normale de la tolérance au glucose à distance de l'accouchement chez la mère (Lepercq, 2011).

8. Prise en charge de DG

Pour le suivi en post-partum, il est très important de conseiller aux patientes ayant présenté un DG de refaire un bilan glucidique en post-partum. En effet, le DG peut masquer un DT2 non diagnostiqué avant la grossesse ou même parfois un DT1 voir un autre diabète (MODY) (Sweeting *et al.*, 2016).

En 2016 (Association Américaine du diabète recommande la réalisation d'une HGPO 75 g de glucose 6 à 12 semaines après l'accouchement, avec les critères habituels utilisés en dehors de la grossesse pour le diagnostic du diabète. L'hémoglobine glycatée mesurée immédiatement en post-partum peut encore être faussement abaissée du fait de la diminution persistante de la demi-vie des globules rouges ou des pertes sanguines secondaires à la grossesse, raison pour laquelle l'HGPO est encore conseillée pour le diagnostic (Sweeting *et al.*, 2016).

Le DG étant un facteur de risque d'apparition de DT2 à plus long terme, il est aussi recommandé de contrôler les patientes tous les 1 à 3 ans même si l'HGPO était normale en post-partum. La fréquence du dépistage dépend des autres facteurs de risque associés (obésité, histoire familiale, insulinothérapie durant la grossesse...). Des progrès sont encore à réaliser de ce côté puisque le taux de patientes se présentant pour leur contrôle en post-partum reste relativement faible (Sweeting *et al.*, 2016).

III. Génétique du diabète gestationnel

Actuellement, la physiopathologie exacte du DG n'est pas clairement définie mais les mécanismes seraient les mêmes que ceux impliqués dans le diabète de type 2. Le DG et le diabète de type 2 seraient deux aspects de la même entité : l'une vue à un stade précoce et l'autre plus tardivement (Vamberg *et al.*, 2002).

Il existe relativement peu d'études publiées sur la susceptibilité génétique au DG, bien que les données disponibles suggèrent que les complications de la grossesse ont une tendance familiale (Watanabe, 2011). De plus, le DG récidive chez au moins 30% des femmes ayant des antécédents du DG, ce qui pourrait laisser penser qu'il existe un sous-groupe de femmes génétiquement prédisposées à développer le DG (Kim *et al.*, 2007).

Les mécanismes physiopathologiques à l'origine de l'hyperglycémie chronique associent des défauts de sécrétion de l'insuline et de son action sur des organes cibles déterminés par des interactions entre des facteurs de risque génétiques et environnementaux. Bien que les déterminants génétiques influençant la prédisposition aux formes communes du DT2 sont encore peu connus, de nombreux variants de susceptibilité ont pu être identifiés (Carlesso, 2018).

1. Système rénine-angiotensine

Le système rénine angiotensine (SAR) joue un rôle central dans le maintien de l'homéostasie du volume extracellulaire et de la pression artérielle à travers des mécanismes complexes. Ce système est connu depuis plus d'un siècle, après la première découverte de la rénine par Tigerstedt et Bergman en 1898 (Yang et Xu, 2017).

Une accumulation des épreuves suggère que le SAR est important également dans l'homéostasie du glucose et dans le bilan énergétique, et que les perturbations dans ce système hormonal sont impliqués dans le développement des maladies métaboliques comme l'obésité et le diabète (white *et al.*, 2019).

Le SAR est composé d'enzymes protéolytiques telles que la rénine et l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) ; mais également de peptides ayant un potentiel vaso-actif (angiotensinogène: l'angiotensine 1 et 2), ainsi que de deux types de récepteurs à sept domaines transmembranaires (R-AT1 et R-AT2) jouant le rôle de protéines fonctionnelles du système (Boehm et Nabel, 2002).

Les gènes codant pour les enzymes et les peptides du SAR sont exprimés dans de nombreux tissus : les reins ; le cerveau ; les glandes surrénales ; l'hypophyse ; tissu reproducteur ;

Étude bibliographique

tractus gastro-intestinale ; tissus hématopoïétiques ; le cœur et les vaisseaux suggérant la présence d'un RAS locale restent insaisissables mais sont probablement spécifique aux tissus (Nguyen et Touyz, 2011).

La mobilisation du SRA fait suite à une activation des cellules spécialisées de l'appareil juxta-glomérulaire au niveau rénal en réponse à une baisse de pression artérielle ou une diminution de l'osmolarité plasmatique. En effet, les cellules myoépithélioïdes de l'artériole afférente du glomérule, dans lesquelles est synthétisée et stockée la rénine qui va être ensuite sécréter sous sa forme active dans la circulation. La rénine ainsi diffuse dans les compartiments plasmatique, lymphatique et interstitiel où elle agira sur son substrat, l'angiotensinogène produite par le foie, en vue de sa transformation en angiotensine I (Ang I). À son tour, l'Ang I sera converti en angiotensine II (Ang II) par l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) qui est généralement présente sur le lit vasculaire endothélial des vaisseaux sanguins. L'Ang II, en se fixant à ses récepteurs AT1 et AT2, régule la pression artérielle en induisant une vasoconstriction et en augmentant la volémie par l'intermédiaire de l'aldostérone (Boehm et Nabel, 2002) (Figure 4).

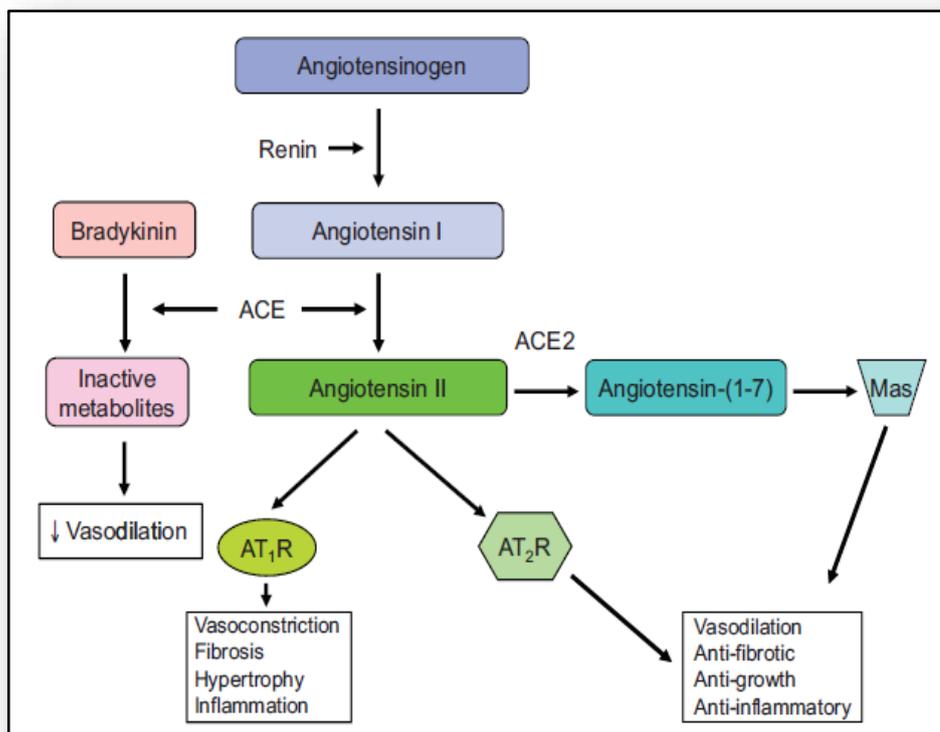


Figure 4 : Schéma du système local rénine-angiotensine (SAR) (Nguyen et Touyz, 2011).

Étude bibliographique

1.1. Rénine

Le document classique sur la découverte de la rénine par le physiologiste finlandais Robert Tigerstedt et son suédois étudiant Per Bergman en 1898 était basé sur des expériences exécutées de 1896 à 1897 à l'Institut Karolinska. Il a été démontré que les extraits salins de rein de lapin augmentent la pression artérielle (TA) lorsqu'on l'injecte aux lapins. Le principe en cause était présent dans le rein cortex mais pas dans la médulle et a été détruit par le chauffage. Les auteurs ont conclu que la substance était une protéine et ils l'ont appelé rénine (Fyhrquist et Saijonmaa, 2008).

La rénine est une aspartyle protéase sécrétée par les cellules juxta-glomérulaires rénales et est initialement synthétisée sous forme de pré-prorénine. Il s'agit d'une pro-enzyme de 406 résidus d'acides aminés dont le clivage d'une séquence de 23 acides aminés produit la pro-rénine (383 acides aminés). Cette dernière, à son tour, sera tronquée de 43 acides aminés pour former la rénine. La pro-rénine est constitutivement produite et circule à des concentrations hautement élevées, 80 à 90% de la concentration de rénine circulante (Schweda *et al.*, 2007).

1.2. Angiotensinogène

L'Angiotensinogène (ANG) est une glycoprotéine d'origine hépatique. Il est le seul précurseur de peptides d'angiotensine. L'ANG humain contient 485 acides aminés, dont le peptide de signal est de 33 acides aminés (Lu *et al.*, 2016).

Le gène ANG est de 11,8 kb comprenant 5 exons, Il a été cartographié sur les chromosomes 19 du rat, 8 de la souris et sur le chromosome 1 de l'homme (Gaillard-Sanchez *et al.*, 1990).

La séquence 5' régulatrice a été analysée, démontrant la présence d'éléments de réponse aux hormones thyroïdes (TRE), à l'AMPc (CRE), aux glucocorticoïdes (GRE), aux œstrogènes (ERE) et aux protéines de choc thermique (HSP).

Ce gène est essentiel dans le maintien de la pression sanguine et dans le développement et le maintien de la morphologie du rein. Des expériences de dominant négatif ont démontré que des souris sans gène ANG (ANG^{-/-}) développent une hypotension, des lésions du cortex rénal, une inflammation interstitielle, une atrophie tubulaire et une réduction de la taille de la papille rénale (Kim *et al.*, 1995 ; Nagata *et al.*, 1996).

Étude bibliographique

2. Angiotensines

2.1 Angiotensine I

L'angiotensine I (Ang I) est le produit de la réaction de la rénine sur son substrat l'Angiotensinogène (Guang *et al.*, 2012).

L'Ang I est un décapeptide contenant la séquence peptidique de l'Ang II mais qui ne possède que peu ou aucune activité physiologique connue. L'Ang I est clivée par l'ECA par retrait d'un dipeptide (His-Leu) du côté C-terminal. Elle peut être clivée par des amino-peptidases tissulaires ou plasmatiques pour former la [des-Asp¹] Ang I qui à son tour, peut être convertie par l'ECA en [des-Asp¹] Ang II communément appelé Ang III (Wright et Harding, 2008).

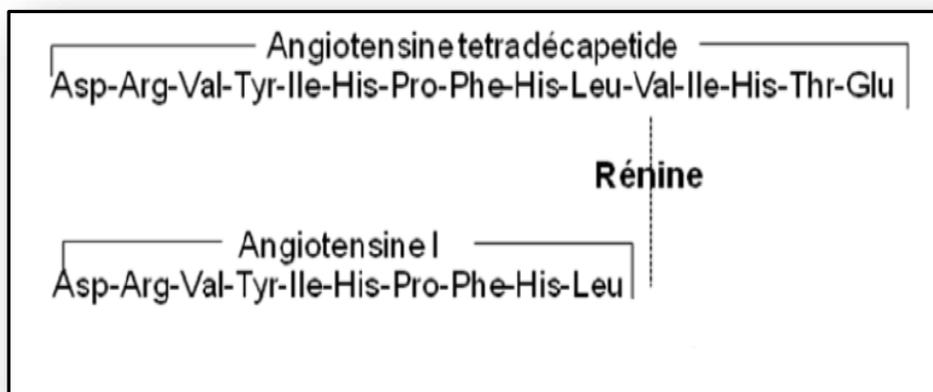


Figure 5 : Synthèse de l'Angiotensine I par la rénine (Wright et Harding, 2008).

2.2 Angiotensine II

L'Angiotensine II (AngII) représente l'effecteur principal du SRA. Elle est produite à partir de l'Ang I par une métallo-protéase à zinc, l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) (Figure 6) (Schrader *et al.*, 2007).

Elle a de nombreuses fonctions telles que la régulation de la PA, le tonus vasculaire et le contrôle de la rétention d'eau (Kim *et al.*, 1995). Elle influence aussi les fonctions endothéliales et stimule l'inflammation, la prolifération et le processus de thrombose (Schrader *et al.*, 2007).

Ang II exerce ses effets en se fixant à deux types de récepteurs à sept domaines transmembranaires, les récepteurs AT₁ et AT₂. Une grande part de l'action physiologique de l'Ang II est relayée par l'AT₁ (Reaves *et al.*, 1999, Kawano *et al.*, 2000).

Étude bibliographique

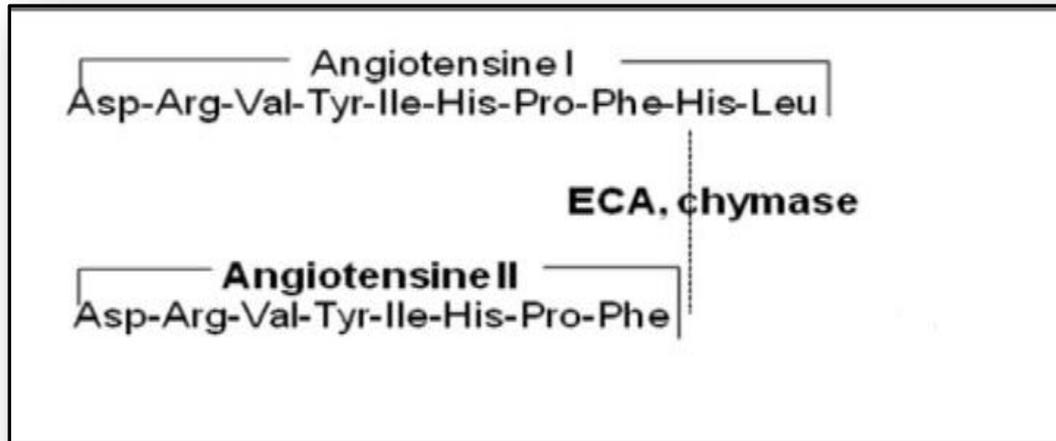


Figure 6 : Synthèse de L'Angiotensine II par l'enzyme de conversion de l'angiotensine (Wright et Harding, 2008).

3. Enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA)

3.1. Protéine de l'ECA

L'enzyme de conversion de l'angiotensine I (ECA) est une métalloprotéine à Zinc. La dipeptidyle-carboxypeptidase ubiquitaire de nature glycoprotéique, transformant l'angiotensine I (décapeptide inactif) en angiotensine II (décapeptide physiologiquement actif) et inactivant la bradykinine (Oudart, 2005). Très répandue chez les mammifères et distribuée largement dans l'organisme puisqu'elle est présente dans tous les tissus. L'ECA possède de nombreux substrats : angiotensine I, bradykinine, enképhaline (Oudart, 2005).

Elle existe sous une forme membranaire pourvue de peptide d'ancrage, de poids moléculaire 160 kDa, une forme circulante soluble légèrement plus petite, qui résulte d'un clivage protéolytique au niveau de la partie ancrée à la membrane cellulaire, de PM 140 kDa (karamyan et speth, 2007).

Il n'existe pas d'inhibiteur naturel de l'angio-convertase, ce sont tous des produits de synthèse chimique (exemple : les IEC) utilisés dans le traitement de l'insuffisance cardiaque et de l'infarctus du myocarde avec dysfonction systolique ventriculaire gauche (Baudin, 2002 ; Oudart, 2005).

De nombreuses techniques ont été utilisées: fluori-métriques, radiométriques, chromatographiques. La plupart utilise un synthétique substrat le furylacryloyl-phenylalanyl-glycyl-clycine (FAPGG), mais elles sont nombreuses quant à leur mode de réalisation. Le dosage de l'enzyme de conversion n'a pas d'indication dans le diagnostic ou le suivi

Étude bibliographique

thérapeutique d'une hypertension artérielle essentielle. En revanche, son dosage élevé pourrait être considéré comme un facteur prédictif des maladies cardiovasculaire (Baudin, 2005).

3.2. Structure de l'ECA

L'étude de la séquence de l'ECA membranaire met en évidence une structure protéique comportant quatre domaines distincts: un court domaine intracellulaire carboxy-terminal de 24 acides aminés ; un domaine transmembranaire hydrophobe de 20 acides aminés servant d'ancrage de la protéine dans la membrane cellulaire ; deux domaines extracellulaires montés en séries, ayant entre eux une forte homologie (60%) et possédant chacun un site actif pouvant lier le zinc (Figure 8). Il est probable qu'un seul des deux sites de la molécule d'ECA est réellement actif *in vivo* en raison que seulement une molécule unique d'inhibiteur soit suffisante (Turner et Hooper, 2008).

La forme somatique de l'ECA contient 1306 acides aminés, parmi lesquels 14 résidus decystéines et 17 sites de N-glycosylation. La séquence primaire de l'ECA montre deux régions hydrophobes : Une séquence de 29 acides aminés se situant à la région N-terminale qui est absente dans la forme mature de l'enzyme et une deuxième séquence hydrophobe de 17 acides aminés localisée pré de la région C-terminal de l'enzyme (Turner et Hooper, 2008).

3.3. Fonction et rôle de l'ECA

L'ECA est un composant important du SRA, impliqué dans le maintien de la pression artérielle et l'équilibre hydrominéral par différents mécanismes telles que la vasoconstriction, la libération de l'aldostérone suite à une rétention du sodium et de l'eau, la régulation de l'équilibre sanguin intra-rénal, la stimulation de la soif et la libération de la vasopressine et des catécholamines (Kuoppala *et al.*, 2000).

La fonction majeure de l'ECA est d'hydrolyser les deux derniers acides aminés de l'extrémité carboxy-terminale des peptides. L'activité de cette métallo-enzyme à zinc nécessite la présence d'anions en particulier l'atome de zinc et du chlore, qui modifiant la conformation allostérique du site actif, on lui donnant une spécificité pour les substrats di-peptidiques (Kuoppala *et al.*, 2000).

Elle joue un double rôle : Elle transforme l'angiotensine I en angiotensine II, par ailleurs elle dégrade la bradykinine en kinines inactives et les peptides neuronaux : Substance P, enképhalines (Baudin, 2005).

Étude bibliographique

3.4 Gène de l'ECA

Le gène de l'ECA humain est localisé sur le bras long du chromosome 17 en position q23. Mesurant environ 21 kb de long et constitué de 26 exons et 25 introns (Figure 7) (crisan et carr, 2000). La longueur des exons varie de 88 pb (exon 16) à 481 pb (exon 26). La taille des introns varie de 150 pb (introns 17 et 25) à 2000 pb (intron 20). Son transcrit mature, ayant une taille de 4,3 Kb, est traduit en un peptide de 1340 acides aminés (Lian *et al.*, 2015).

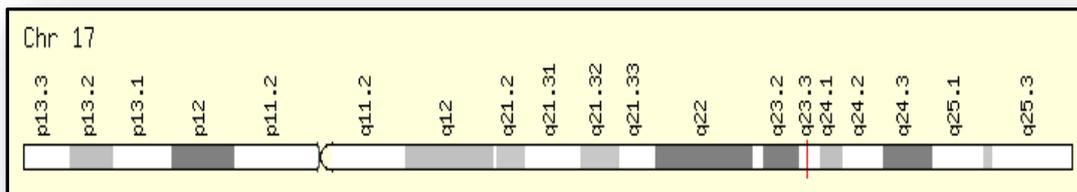


Figure 7: Localisation du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine sur le chromosome 17 (Saquer *et al.*, 2016).

Le gène code pour deux iso-formes de l'ACE : une forme somatique (sACE), avec une masse moléculaire de 170 kDa, qui est exprimée dans les tissus somatiques ; et une forme germinale (gACE), avec une masse moléculaire plus faible de 100 kDa, exprimés dans des cellules germinales dans les testicules (Sayed-Tabatabaei *et al.*, 2006).

La transcription des deux types d'ACE est régulée par des promoteurs génétiques spécifiques et distincts, localisés sur le même gène. Elle donne lieu à une ACE somatique en utilisant les exons 1 à 26 sauf l'exon 13, et par épissage alternatif à une ACE testiculaire, utilisant les exons 13 à 26 (Sayed-Tabatabaei *et al.*, 2006).

L'ECA somatique constitue l'iso-enzyme le plus abondant et se retrouve sous une forme soit liée aux membranes cellulaires (cellules endothéliales vasculaires, cellules épithéliales rénales, testiculaires de Leydig), soit soluble et en libre circulation dans le plasma (Ramaraj *et al.*, 1998).

4. Polymorphisme génétique de l'ECA

Le polymorphisme du gène *ECA* a d'abord été rapporté par Rigat et ses collaborateurs en 1990 par analyse du polymorphisme de longueur de fragment de restriction (RFLP) et hybridation de Southern dans une étude qui a abordé le rôle du gène *ECA* dans le contrôle génétique des niveaux plasmatiques d'ECA (Rigat *et al.*, 1990).

Le clonage de l'ADNc de l'ECA a permis d'identifier un polymorphisme d'Insertion (I)/Délétion (D) d'un fragment intronique de 287 Pb, riche en séquence Alu, au sein de l'intron

Étude bibliographique

16 du gène. Ce polymorphisme expliquerait entre 30 et 40% de la variabilité de la concentration plasmatique de l'ECA (Figure 8) (Rigat *et al.*,1990 ; Tiret *et al.*, 1992 ; Jeunemaitre *et al.*, 2002).

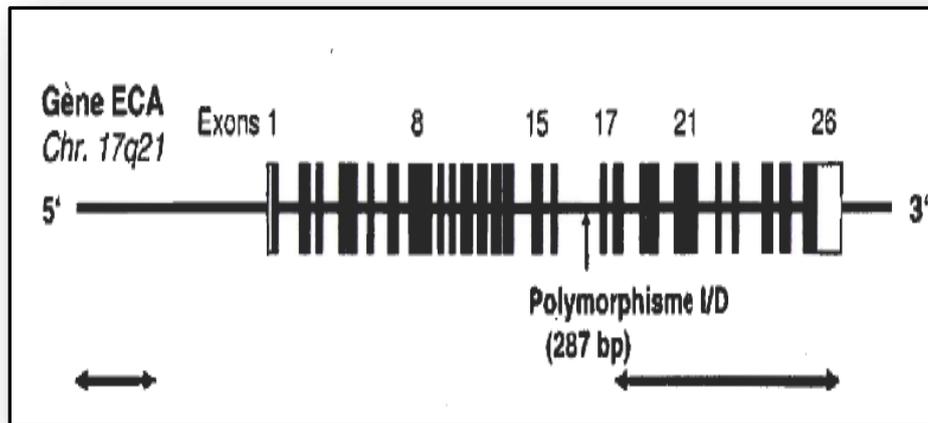


Figure 8 : Polymorphisme génétique de l'ECA (Barreto et krieger, 2003).

La présence singulière de formes délétion ou insertion pour une séquence de 190 Pb reflète l'existence de deux allèles: I (Insertion) de 490 Pb et D (Délétion) de 190Pb et définit le polymorphisme du gène ECA I/D (Yaren *et al.*, 2006).

Trois génotypes sont possibles, deux homozygotes (II et DD) et un hétérozygotes (ID), ce polymorphisme I/D affecte fortement le taux plasmatique de l'ECA, mais son mécanisme d'action est probablement lié à un déséquilibre de liaison avec un autre polymorphisme plutôt qu'à un effet direct puisque le polymorphisme I/D est localisé dans un intron (Rigat *et al.*, 1990).

Les allèles I et D sont Co-dominants : les homozygotes DD et II ont respectivement les niveaux d'ECA les plus élevés et les plus bas, alors que les hétérozygotes ID ont un niveau intermédiaire (Rigat *et al.*,1990).

5. Lien entre le polymorphisme de l'ECA et le diabète gestationnel

Selon Michel Marre et ses collaborateurs, Il a été rapporté une élévation du taux sérique de l'ECA au cours du diabète sucré, chez près de 25% des patients. Cette constatation ôterait pour une part la spécificité de l'élévation du taux sérique d'ECA dans la sarcoïdose. Nous avons mesuré le taux sérique de l'ECA dans une série de 90 patients diabétiques, conjointement à la détermination de certains paramètres, notamment d'appréciation du contrôle du diabète (Marre *et al.*, 2000).

Étude bibliographique

Le taux sérique d'ECA est plus élevé dans le groupe insulinodépendant: $24,7 \pm 6,7$ ($n = 34$) que dans le groupe non insulinodépendant: $20,8 \pm 5,9$ ($n = 56$) ($p = 0,01$). Chez les diabétiques, il existe une corrélation positive entre les valeurs d'ECA sérique et la glycosurie des 24 heures ou le taux d'hémoglobine glycosylée A_{1c} ; il s'agit là de paramètre d'appréciation du contrôle à court ou moyen terme. Par contre, aucune relation n'était observée entre taux sérique d'ECA et glycémie, triglycéridémie, créatininémie, chiffres tensionnels ou la présence d'une rétinopathie (Marre *et al.*, 2000).

Ainsi, ces résultats ne montrent pas d'élévation du taux sérique de l'ECA chez le diabétique; ils suggèrent une influence du contrôle métabolique à moyen terme sur la valeur d'ECA sérique.

Le gène *ECA* est donc un gène candidat logique, d'autant que les taux d'ECA sont l'objet d'une ségrégation familiale et qu'un polymorphisme I/ dans l'intron 16 du gène de l'*ECA* est associé à des taux variables d'ECA chez les diabétiques (Marre *et al.*, 2000).

6. Autres gènes candidats associés au diabète gestationnel

Au cours des dernières décennies, des locus génétiques dans plusieurs gènes, responsables de la sécrétion d'insuline, de la résistance à l'insuline, du métabolisme des lipides et du glucose et d'autres voies, ont été associés au risque du diabète gestationnel (Robitaille, 2008).

De plus, le diabète gestationnel récidive chez au moins 30% des femmes ayant des antécédents de diabète gestationnel, ce qui pourrait laisser penser qu'il existe un sous-groupe de femmes génétiquement prédisposées à développer le diabète gestationnel (Kim *et al.*, 2007).

Les anomalies de la sécrétion d'insuline et de l'action de l'insuline sont cruciales dans la pathogenèse du diabète gestationnel (Buchanan et Xiang, 2005).

➤ Polymorphisme du gène *MTHFR* (Méthylène-Tétra-Hydro-Folate Réductase)

La méthylène-tétra-hydrofolate réductase (*MTHFR*), une enzyme clé dans le métabolisme du folate, a eu des effets significatifs sur les taux d'homocystéine. Le polymorphisme fonctionnel commun *MTHFR* C677T avait été largement étudié. Il y a une relation significative entre le polymorphisme *MTHFR* C677T et DT2M dans la population Han chinoise (Zhu *et al.*, 2014).

➤ Gène *CDKALI*

Un gène localisé sur le chromosome 6p22.3 associé au diabète de type 2 en réduisant la sécrétion d'insuline chez des individus d'origine européenne (Stein-thorsdottir *et al.*, 2007).

Étude bibliographique

➤ Gène *IGF2BP2*

Ce gène est localisé sur le chromosome 3q27.2. Il joue un rôle important dans le métabolisme et la variation de ce gène est associée à la susceptibilité au diabète (Gu *et al.*, 2012).

➤ Gène *IRS1*

Sur le chromosome 2q36.3, en raison de son rôle central dans la voie de transduction du signal, l'*IRS1* (*Insuline Receptor Substrate 1*) est agissait au site du défaut d'action de l'insuline observé chez les patients atteints de diabète sucré non dépendant de l'insuline (Stoffel *et al.*, 1993).

➤ Gène *KCNJ11*

Un gène localisé sur le chromosome 11p15.1, il code pour un canal ionique potassium à redresseur interne (Kir6.2). La protéine Kir6.2, avec le récepteur 1 de sulfonylurée (SUR1) de haute affinité, forme le canal K-ATP. SUR1 est codé par le gène *ABCC8* situé à côté du gène *KCNJ11*. Ce canal module la production et la sécrétion d'insuline par le métabolisme du glucose (McTaggart *et al.*, 2010).

➤ Gène *MTNR1B*

Ce gène localisé sur le chromosome 11q14.3. Il code pour l'une des deux formes à haute affinité d'un récepteur de la mélatonine, l'hormone principale sécrétée par la glande pinéale. Ce produit de gène est une protéine membranaire intégrale qui est un récepteur 7-transmembranaire couplé à la protéine G (Levoye *et al.*, 2006).

➤ Gène *TCF7L2*

Localisé Sur le chromosome 10q25.2-q25.3. La protéine a été impliquée dans l'homéostasie de la glycémie. Les variantes génétiques de ce gène sont associées à un risque accru de diabète de type 2. Les polymorphismes de *TCF7L2* augmentent la sensibilité au DG dans la population chinoise Han (Zhang *et al.*, 2013 ; Zhu *et al.*, 2017).



Méthodologie

I. Patients et témoins

1. Recrutement des patientes

13 femmes sont incluses dans cette étude, elles sont hospitalisées au niveau de l'unité GHR (grossesse à haut risque), service du gynéco-obstétrique du CHU Ibn Badis de Constantine. Le recrutement des patientes est basé sur le diagnostic positif réalisé par le médecin traitant, ce diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques, radiologiques et biologiques. La sélection de ces patientes a été faite en respectant des critères bien définis.

Leurs ADN constituent un pool stocké au sein du laboratoire de biologie et génétique moléculaire.

1.1. Critères d'inclusion

Un ensemble de critères d'inclusion a été retenu pour notre cohorte, à savoir :

- Chaque femme doit être enceinte.
- Toutes les femmes présentent un diabète découvert pendant la grossesse (DG) quel que soit l'âge gestationnel au moment du diagnostic, le mode de dépistage, et le test diagnostic utilisé.

1.2. Critères d'exclusion

Nous avons exclu de cette étude :

- Les femmes enceintes qui ont déjà un diabète chronique.
- Les données hormonales, ou cliniques étaient insuffisamment renseignées.

2. Recrutement des témoins

5 femmes enceintes sont recrutés à partir d'une population prise au hasard, supposée saine, leurs âges s'échelonnent entre 22 à 42 ans. Les prélèvements sanguins ont été faits sur des tubes EDTA (Éthylène Diamine Tétra Acétique), après avoir reçu des explications sur les procédures et les objectifs de l'étude, et après avoir signé un consentement éclairé. Sont exclus de l'étude les témoins présentant des antécédents personnels d'infertilité.

3. Collecte des données

La méthodologie la plus fréquemment utilisée pour se documenter sur certaines données sociodémographiques, ainsi que l'évolution et les circonstances de diagnostic de la maladie est l'enquête, par le biais d'un questionnaire (Annexe 5) et en se référant au dossier médical qui représente le support de toutes les informations concernant l'histoire de la maladie, les circonstances de diagnostic ainsi que l'état biologique et clinique.

II. Etude moléculaire

Notre étude moléculaire s'est effectuée selon deux étapes :

- une étape d'extraction de l'ADN au niveau du laboratoire de recherche de biologie moléculaire et cellulaire de l'université frères Mentouri Constantine 1.
- suivie d'une PCR directe (*polymerase chain reaction*) pour la recherche du polymorphisme I/D du gène *ECA* au niveau du laboratoire de biologie moléculaire de la faculté SNV de l'université de frères Mentouri Constantine 1.

1. Extraction d'ADN

1.1. Prélèvement sanguin

Le prélèvement sanguin est recueilli dans des conditions stériles par ponction veineuse, dans un tube vacutainer contenant de l'EDTA comme anticoagulant, en quantité de 5 à 10 ml. L'EDTA est un chélateur de cations bivalents (Mg^{++} , Ca^{++}) nécessaires au fonctionnement des ADNase. Il est donc utilisé également comme inhibiteur indirect des nucléases. L'extraction de l'ADN est lancée immédiatement ou, si les conditions ne le permettent pas, dans les 3 à 5 jours qui suivent le prélèvement conservé à $+4^{\circ}C$.

1.2. Principe de l'extraction d'ADN

L'extraction d'ADN consiste en l'isolement de leucocytes du sang total par une lyse hypotonique des globules rouge, ils sont ensuite traités par un détergent Sodium dodécyle sulfate (SDS), qui possède une action lytique sur les membranes cellulaires, il inhibe les nucléases et dénature les protéines par destruction de leur structure tertiaire, ainsi qu'une protéinase K, qui dénature et dégrade les protéines. L'ADN nucléaire sera libéré des différentes protéines ainsi digérées et éliminées par précipitation au NaCl. Le surnageant récupéré est traité par de l'éthanol pur, une pelote d'ADN est formée. L'ADN est solubilisé en phase aqueuse, sa pureté ainsi que sa concentration sont estimés par spectrophotomètre à UV (Annexe 5).

2. Génotypage de l'*ECA*

Le polymorphisme de l'*ECA* est une délétion (D) ou une insertion (I) d'un fragment de 287 pb dans l'intron numéro 16 du gène de l'*ECA*. La détermination du génotype a été effectuée selon une amplification par PCR suivie d'un contrôle de PCR sur un gel d'agarose.

Méthodologie

2.2. Amplification par la PCR

La PCR est une méthode de la biologie moléculaire. Son principe repose sur la synthèse de multiples copies d'une séquence d'ADN spécifique.

2.2.1. Préparation du milieu réactionnel de la PCR

Un milieu réactionnel de PCR ou un mix de PCR d'un volume final de 10 μ l a été préparé. Le mix comprend des désoxy-ribo-nucléotides triphosphates (dntp 2 mM), une enzyme d'amplification in vitro (Taq polymérase), un environnement réactionnel (tampon, MgCl₂, H₂O) et deux amorces oligo-nucléotidiques (Tableau 1).

Tableau 1 : Amorces utilisées pour l'amplification du gène *ECA*.

Sens des amorces	Séquence nucléotidique
ECA 1R (Sens)	5'-CTG GAG ACC ACT CCC ATC CTT TCT-3'
ECA 1F (anti sens)	5'-GAT GTG GCC ATC ACA TTC GTC AGAT-3'

Après avoir préparé le mix de la PCR (Tableau 2) selon le nombre d'échantillon, nous avons pris 9 μ l de ce mélange avec 1 μ l d'ADN dans chaque tube de PCR pour chaque sujet.

Tableau 2 : Quantités de chaque constituant du milieu réactionnel de la PCR

Mix de PCR	Quantité en μ l	*12
Eau distillée	4,02 μ l	48,24 μ l
MgCl ₂ (1,5 mM)	0,3 μ l	3,6 μ l
Dntp (2 mM)	1,6 μ l	19,2 μ l
ECA 1R (20 pmol/l)	1 μ l	12 μ l
ECA 1F (20 pmol/l)	1 μ l	12 μ l
Taqpolymérase(5U/ μ l) (Bioline)	0,08 μ l	0,96 μ l
Tampon 10X	1 μ l	12 μ l
ADN	1 μ l	12 μ l

2.2.2. Déroulement des cycles de la PCR

Le déroulement des cycles de la PCR a été assuré par un thermocycleur (Eppendorf) et les conditions d'amplification étaient comme suit :

Méthodologie

Une dénaturation initiale à 95°C pendant 5 minutes, suivie de 37 cycles de PCR, comprenant chacun une dénaturation à 95°C pendant 30 secondes, une hybridation à 57°C pendant 30 secondes, une élongation à 72°C pendant 30 secondes et enfin une élongation finale à 72°C pendant 4 minutes.

2.2.3. Préparation du gel d'agarose à 2%

Le contrôle de la PCR s'effectue sur un gel d'agarose à 2%. Le gel est préparé en mélangeant 2g d'agarose et 100 ml du TBE additionné de 20µl du BET (Bromure d'éthidium) qui est un agent intercalant qui sert à émettre une fluorescence pendant le contrôle de la PCR. Le gel est déposé sur une plaque d'une cuve horizontale ou on a placé un peigne. On laisse le gel se polymériser à l'air libre.

2.2.4. Contrôle des produits de la PCR

Le contrôle de la taille des fragments amplifiés s'effectue par une électrophorèse horizontale sur un gel d'agarose à 2%. Dans chaque puits du gel, nous déposons 10 µl de produit d'amplification. Parallèlement un échantillon sans ADN (blanc : témoin), est inclus dans la série à amplifier et sert de contrôle négatif (-). Le dépôt se fait du côté cathode (-), et le système est soumis à une migration sous un courant de 100 volts pendant 45 minutes. Après la migration, le gel est soumis au rayonnement UV dans un transilluminateur. Les molécules de BET fixées à l'ADN émettent une lumière visible (fluorescence) et photographiable et permettent de visualiser les fragments amplifiés sous forme de bandes fluorescentes. Ce contrôle permet aussi de confirmer l'amplification de notre ADN et d'exclure toute contamination d'ADN survenue au cours de la PCR grâce au puits contenant le blanc.

3. Etude statistique

Les calculs statistiques de toutes les données recueillies ainsi que de tous les paramètres considérés ont été obtenus par le logiciel Microsoft Office EXCEL 2007 et par le logiciel Epi-info version 6.0.

- Calcul de l'odds ratio

Pour calculer l'odds ratio nous avons établi un tableau de contingence croisé 2x2 (Tableau 3).

Méthodologie

Tableau 3 : Tableau de contingence pour le calcul de l'odds ratio

	Patients	Contrôle	Total
Présence du facteur présumé de risque de maladie (exposés)	A	B	a+b
Absence du facteur présumé de risque de maladie (non exposés)	C	D	c+d
Totale	a+c	b+d	a+b+c+d

Le calcul de l'odds ratio se fait par la formule suivante :

- OR = $a \times d / b \times c$

L'odds ratio représente une mesure d'association épidémiologique entre un facteur et une maladie, en particulier lorsque la maladie est rare parmi la population (Prévalence < 5%). Dans ce cas l'odds ratio peut être une bonne approximation du risque relatif que donnerait une enquête de cohorte de la population.

- P-value

Pour tous les calculs, deux groupes de valeurs ont été considérés comme significativement différents si $p < 0,05$.



Résultats et discussion

Notre étude est de type cas- témoins, elle concerne une population de patientes atteintes du DG, corrélés à un groupe des témoins (femmes enceintes) supposés sains. Plusieurs paramètres individuels et cliniques ont été pris en considération.

I. Caractéristiques épidémiologiques de la population d'étude

1. Répartition des sujets selon l'âge

La moyenne d'âge de nos patientes est de $29,23 \pm 6,83$ avec des extrêmes allant de 22 à 40 ans. La répartition par tranche d'âge révèle que la tranche d'âge la plus représentée est celle de 36 à 40 ans (Figure 9).

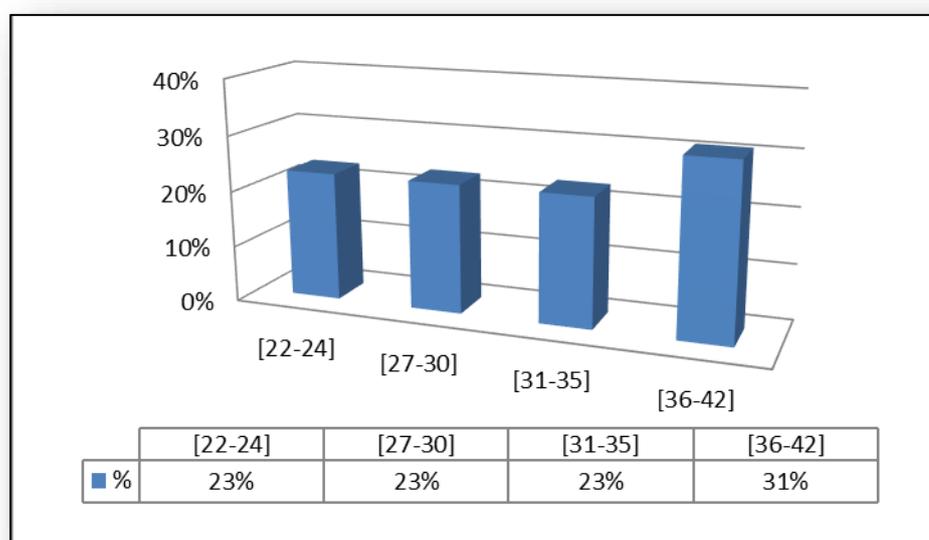


Figure 9 : Répartition des patientes selon les tranches d'âge.

Des résultats retenus d'après une étude britannique révèlent que les femmes atteintes de DG sont significativement plus âgées (32,3 ans versus 28,3 ans, $p < 0,001$) (Feig *et al.*, 2018).

Ainsi, à travers des études faites sur une population canadienne et une population française, ils ont noté que l'âge de 35 ans est un facteur de risque pour le DG (Feig *et al.*, 2018).

Nos résultats sont expliqués par l'augmentation du taux de risque des complications pendant la grossesse pour les femmes âgées que les femmes plus jeunes (jolly *et al.*, 2000).

2. Indice de masse corporelle

L'indice de masse corporelle (IMC) permet d'évaluer rapidement votre corpulence simplement avec votre poids et votre taille, son calcul est simple : il correspond au poids divisé par le carré de la taille ($IMC = \text{poids en kg} / \text{taille}^2 \text{ en m}$).

Résultats et discussion

La répartition de notre population d'études révèle que 30,76% des femmes situent dans la catégorie de l'obésité modérée (classe I) ($31\text{kg/m}^2 > \text{IMC} < 35\text{kg/m}^2$). De plus des taux identiques pour la catégorie du surpoids ($26\text{kg/m}^2 > \text{IMC} < 30\text{kg/m}^2$). Nous avons noté aussi que la catégorie corpulence normale ($21\text{kg/m}^2 > \text{IMC} < 25\text{kg/m}^2$) est presque la moitié (15,83%) de la catégorie prédominante ($26\text{kg/m}^2 > \text{IMC} < 30\text{kg/m}^2$) (Figure 10).

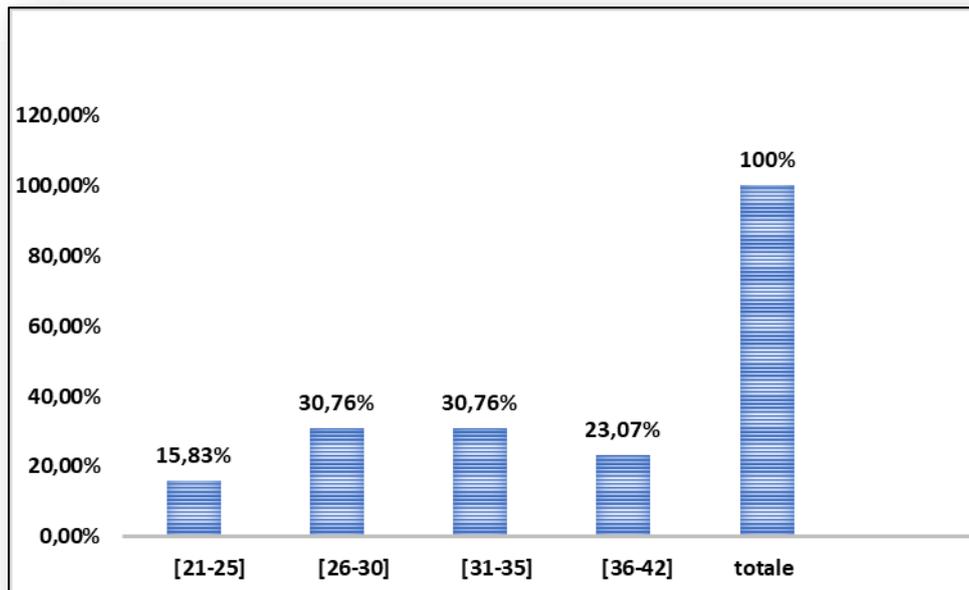


Figure 10 : Classification des patientes selon l'indice de masse corporelle.

Torloni et ses collaborateurs estiment que pour chaque augmentation de 1kg-m de l'IMC, la prévalence du DG augmentait de 0,92%, il existe en effet une association très forte entre le surpoids à l'âge adulte et le risque du DG (Heironimus, 2010).

Donc il existe une relation linéaire entre l'augmentation de l'IMC et le risque d'apparition d'un DG. En cas de surpoids, le risque relatif est de 1,7% alors qu'il est de 3,6% en cas d'obésité en comparaison à des patientes de poids normal (Deruelle, 2016).

3. Groupe sanguin ABO

La répartition de nos patientes selon le groupe sanguin, montre que la proportion dominante est celle du groupe O (38%) suivie du groupe A (31%) puis du groupe B (23%). Le taux du groupe AB est égale (8%) est-il présente le pourcentage le plus bas dans la population.

Résultats et discussion

En ce qui concerne le système Rhésus, la figure montre le Rhésus+ est présent chez toutes les femmes enceintes (100%) (Figure 11).

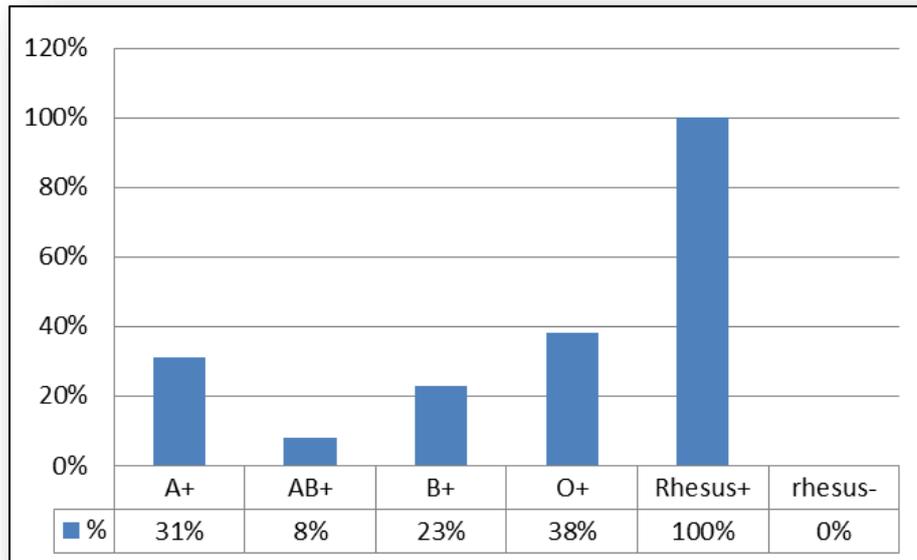


Figure 11 : Répartition des patientes selon leur phénotype sanguin

Des recherches qui concordent avec nos résultats, ont signalé que les femmes des groupes sanguins A, B et O étaient fortement associées au DG par rapport au groupe sanguin AB (Zhang *et al.*, 2015).

Le facteur RH+ est considéré comme un facteur de risque, D'autres travaux ont étudiée l'association de DG avec le groupe sanguin. Ils ont distingué un risque plus élevé de DG chez les patientes du groupe O et AB (Karagozh *et al.*, 2015).

4. Origine géographique

Les patientes qui ont été inclus dans cette étude proviennent de 2 régions géographiques différentes (Est, Littoral méditerranéen) et de 3 villes de l'Algérie (Tableau 4).

La grande majorité des patientes sont des femmes proviennent de la ville de Constantine pour un taux de (61,53%), puis la wilaya de Mila avec une fréquence de (30,76%).

La seule explication c'est que le recrutement a été réalisé au niveau de service du gynéco-obstétrique de CHU ibn Badis de Constantine l'unité GHR (grossesse à haut risque).

Résultats et discussion

Tableau 4 : Répartition des patientes selon les villes d'Algérie

Ville	Effectifs	%
Constantine	08	61,53
Skikda	01	7,69
Mila	04	30,76

Selon notre questionnaire, nous avons trouvé que 54% des patientes sont d'origine urbaine (Figure 12).

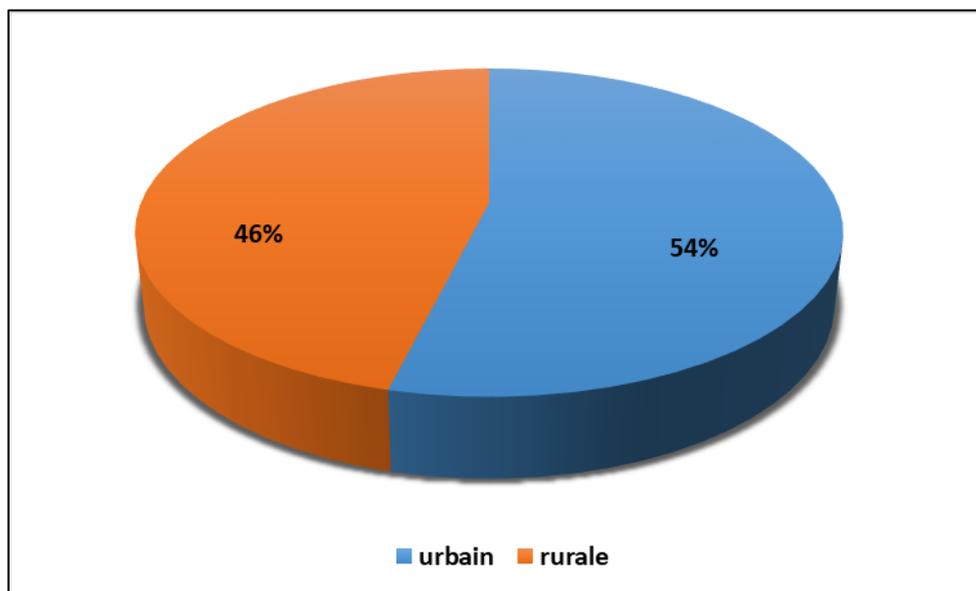


Figure 12 : Répartition des patientes selon l'origine urbaine ou rurale.

5. Antécédents médicaux

Sur les 13 patientes, 59 % présente le DG comme antécédent personnel médical (Figure 13). Nous ressortons dans la figure 13 ci-dessous, que la moitié de notre cohorte présentent le DG comme un antécédent médical soit un pourcentage de 59 %. En revanche, l'HTA est retrouvés chez 23 % de nos enquêtées. Le reste de la population présente d'autres antécédents avec des taux relativement faibles.

Résultats et discussion

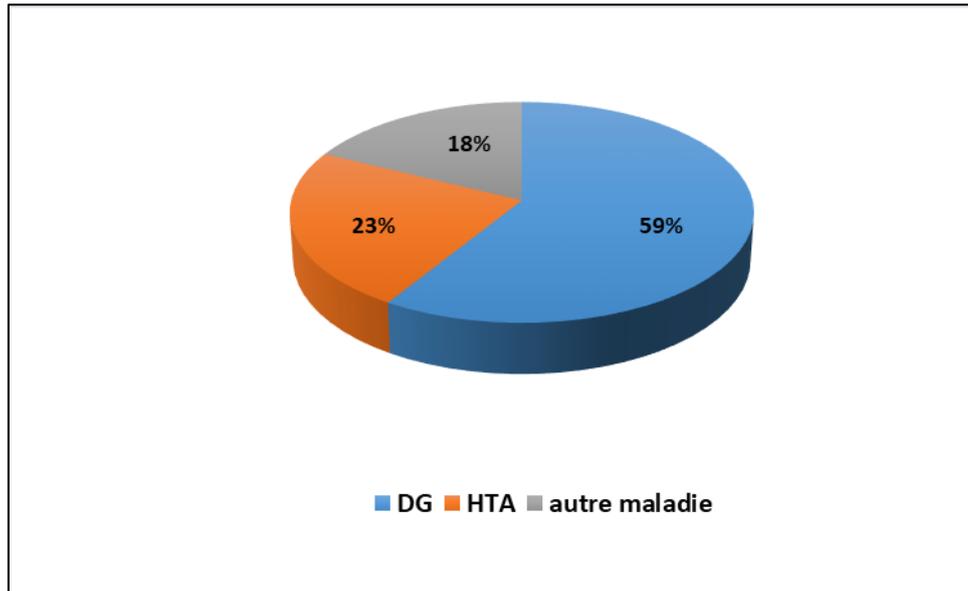


Figure 13: Répartition des femmes selon les antécédents médicaux.

Les femmes qui souffrent pendant une grossesse d'un DG pourraient déclencher une hypertension ou même une cardiopathie (Abalose *et al.*, 2007).

D'après une recherche faite entre 2007 et 2008 sur 62958 femmes présente un DG en France, les maladies hypertensives étaient significativement augmentées en cas d'antécédents de DG (Goueslard *et al.*, 2016), ce qui est compatible avec ce qu'ils disent docteur Caroline Spaight et al en 2013 où ils trouvent que lorsque le DG n'est pas bien contrôlé durant la grossesse, l'une des complications qui pourrait survenir est l'HTA.

Les médicaments pris par nos patientes de façon régulière est un paramètre qui peut être une favorable cause du DG. Par exemple 61,53% de nos patientes ont puis. De nombreux contraceptifs hormonaux ont été associés à des modifications du métabolisme des glucides. Les altérations peuvent inclure une de la tolérance au glucose et une hausse de la résistance à l'insuline, qui sont des facteurs de risque pour le diabète de type 2 et les maladies cardiovasculaires (Lopez *et al.*, 2014).

Au cours des dernières années à la publication de plusieurs revues étudiant le risque de diabète sucré sous antipsychotiques, ces derniers ainsi que les neuroleptiques conventionnels, sont associées à un risque accru de gain de poids et de diabète sucré (Scheen, 2004).

Des expériences augmentant la concentration de cortisol dans l'organisme ont montré que sous l'influence de cortisol, l'organisme développait une insulino-résistance pourrait expliquer le déclenchement d'un DG chez une femme qui a pris des médicaments à base de cortisol avant ou même pendant la grossesse. Bien que le diabète est considéré comme une

Résultats et discussion

cause de certain cancer comme celui du pancréas d'après le comité consultatif canadien de la statistique du cancer. Il y a des études qui affirment que les anticancéreux provoquent de leur côté le diabète en général (Verier-Mine, 2010).

6. Antécédents obstétricaux

Sur le total de 13 patientes, une femme a déjà fait des avortements (7,69%), 5 femmes avec un accouchement normal (38,46%) et 7 femmes ont fait des césariennes (53,84%) (Figure 14).

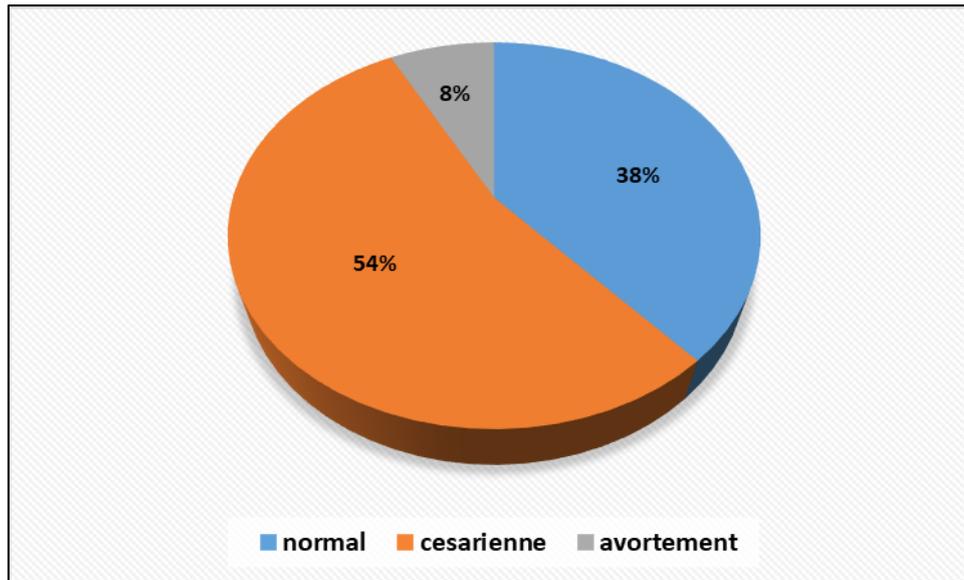


Figure 14 : Répartition des femmes selon les antécédents obstétricaux

Il n'existe que peu d'études ayant évaluées le taux de survenue du DG après césarienne. En comparant nos données avec celles de la littérature, les femmes diabétiques avec un bon contrôle métabolique ne sont pas plus susceptibles de perdre une grossesse que les femmes non diabétiques, mais les femmes diabétiques présentant des taux élevés de glucose sanguin et d'hémoglobine glycolysée au premier trimestre ont un risque significativement accru d'avortement spontané (Mathelin *et al.*, 1997).

7. Antécédents familiaux

Dans notre travail les patientes qui ont des antécédents familiaux de DG présentent une fréquence basse (23,07%), les patientes qui ont des antécédents familiaux de diabète familial présentent la fréquence la plus élevée (53,84%) (Figure 15), (ce qui est en concordance avec l'étude de Mimouni (2011)).

Résultats et discussion

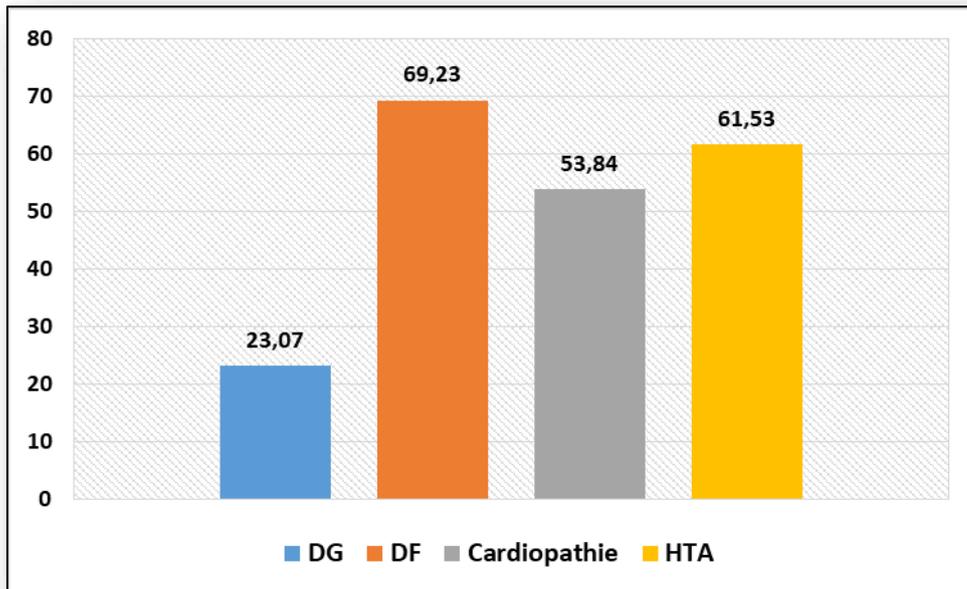


Figure 15 : Répartition des femmes selon les antécédents obstétricaux familiaux.

Les antécédents familiaux consistent en des informations au sujet de troubles dont ont souffert des parents directs du patient. L'exploration des antécédents familiaux fait partie de tout examen clinique (Rich *et al.*, 2004).

L'histoire familiale peut cependant se révéler imprécise, par exemple en cas d'adoption, de naissance d'enfant illégitime, de doute sur le diagnostic réel des ascendants, de perte de contact entre les membres de la famille. La réalisation d'un arbre génétique par le médecin est parfois nécessaire (Rich *et al.*, 2004).

Le DG est associé au développement du diabète de type 2, mais très peu d'études ont examiné son effet sur le développement d'une maladie cardiovasculaire (Daly, 2018). Ces études expliquent qu'un antécédent de DG peut entraîner des modifications vasculaires et affecter de façon délétère le développement de la maladie cardiovasculaire via des mécanismes comme la résistance à l'insuline et l'altération de la sécrétion d'insuline, qui favorisent les plaques athérogènes indépendamment de la dysglycémie (Daly, 2018).

8. Données clinique

8.1. Mode d'accouchement

A partir de notre enquête, la plupart des patientes (8 patientes) ont déjà accouchés par césarienne, soit une fréquence de 61,53% (Tableau 5).

Résultats et discussion

Tableau 5 : Répartition des patientes selon l'antécédent de césarienne.

ATCD de césarienne	Effectifs	%
Des femmes avec ATCD de césarienne	8	61,53
Des femmes sans ATCD de césarienne	5	38,46

La césarienne est associée à des lésions de la paroi vasculaire plus importantes qu'un accouchement par voie basse, d'autant plus si celle-ci est réalisée en urgence (Olie *et al.*, 2016).

Une grossesse avec un DG augmente le risque de césarienne (Billionnet, 2017).

8.2. Etat de santé de bébé

Dans notre étude, les garçons eu un pourcentage plus élevés (69,23%) par rapport au sexe féminin (30,76%)

La plupart des bébés sont né avec un état de santé normal (69,23%), alors que (7,69%) des nouveaux né présentent des différents problèmes de santé, comme le poids, la taille, l'état de naissances et l'état de santé (Figure 16).

Résultats et discussion

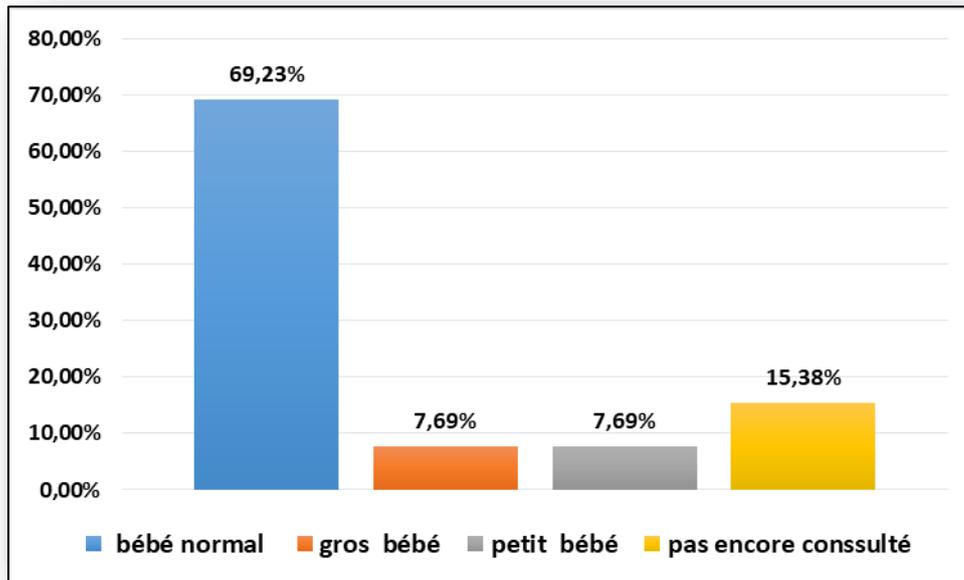


Figure 16 : Répartition des patientes selon l'état de santé des bébés

D'après une étude espagnole, la stabilité de l'activité physique pendant le deuxième et le troisième trimestre de la grossesse permet de diminuer 58 % les risques de donner naissance à un bébé de plus de 4 kilos (Davenport, 2018).

Les chercheurs ont trouvés que le DG peut avoir des conséquences sur le poids de futur enfant, il favorise le surpoids à la naissance mais aussi plus tard. Des études ont montré que le risque d'obésité à l'adolescence est multiplié par 10 (Davenport, 2018).

8.3. Données biologiques

8.3.1. Glycémie à jeun

La glycémie à jeun est un test sanguin effectué après une période de 12 heures sans manger ni boire, excepté de l'eau.

Dans notre étude (38%) des patientes (5 femmes) leur glycémies à jeun est normale [0,7-1] et pour les 2 autres catégories : pré élevé [1,01-1,10] et l'élevé [1,11-1,26] ils sont similaires (31%) (Figure 17).

Résultats et discussion

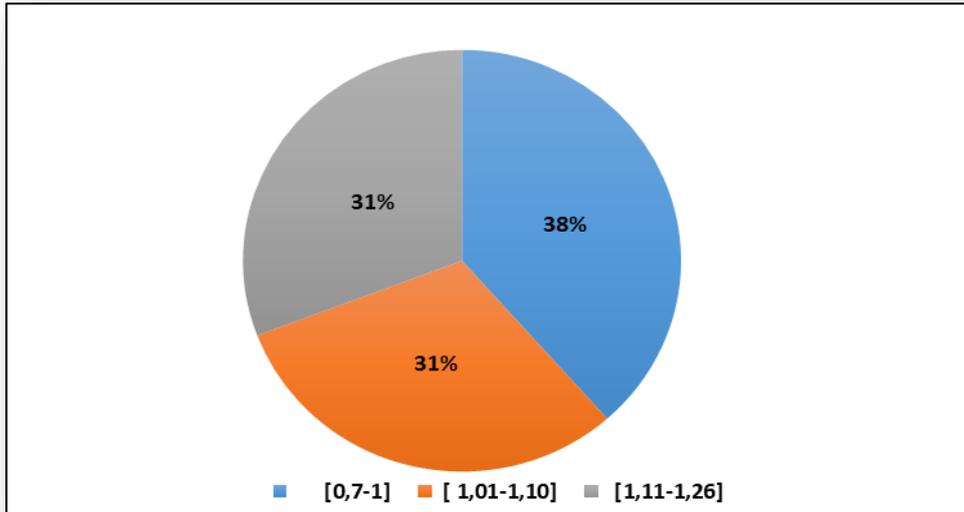


Figure 17: Répartition des patientes selon leur taux de glycémie à jeun.

Pour une personne non diabétique, la glycémie normale est comprise entre 70 et 110 mg/dl après une période de jeûne. Une glycémie à jeun élevée correspond à une valeur de 126 mg/dl, ce qui mène au diagnostic de diabète. Il est important d'effectuer une seconde prise de sang afin de s'assurer de la véracité des résultats (Balkau *et al.*, 2008).

8.3.2. Glycémie postprandiale

D'après notre recherche la grande majorité des femmes ne fait pas le test (38,46%), alors que 31,76 des patientes ont le taux de la glycémie pp est retrouvé entre [0,5-1,30]. Le pourcentage de nos patientes qui ont une glycémie pp entre [1,31-1,53] (Figure 18).

Résultats et discussion

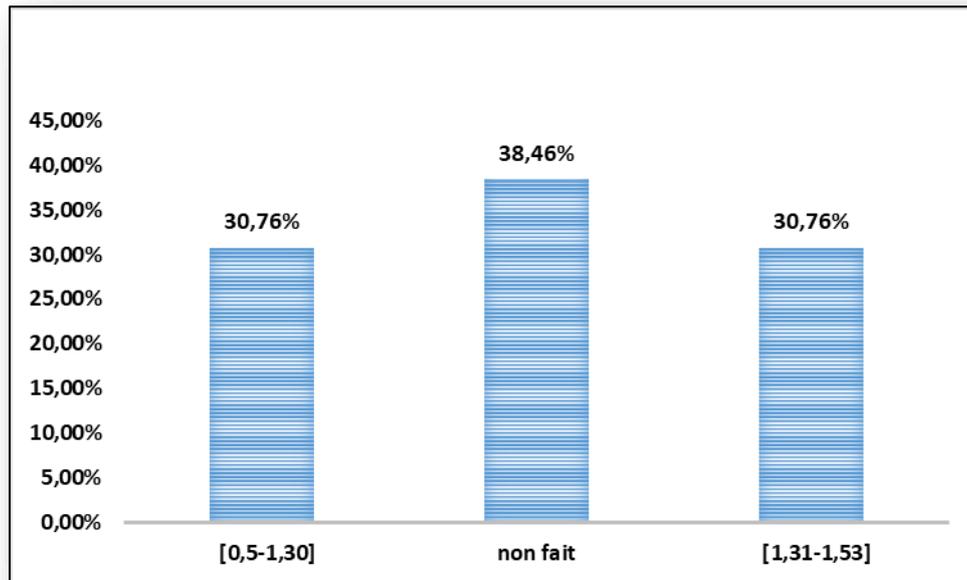


Figure 18 : Répartition des patientes selon leur taux de glycémie postprandiale.

8.3.3. Bilan rénal

Dans notre enquête, l'urée équilibrée des patientes présentes un taux sérique. C'est l'explication qui est prouvé par Rolande et al en 2011 où le taux sanguin dépend de nombreux facteur tels que les apports protidiques et l'hydratation (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 être abandonne (Dussol *et al.*, 2011) (Tableau 6).

Résultats et discussion

Tableau 6: Répartition des patientes selon leurs résultats de bilan rénal.

type	%
Urée normale	23,07
Urée non équilibrée	0
Urée non fait	76,92
Iono normal	23,07
Iono non équilibrée	0
Iono non fait	76,92
Créatinine normale	38,46
Créatinine non équilibrée	0
Créatinine non fait	61,53
Non fait général	53,84

A travers d'une étude établie sur 20 femmes, 10 ne signale aucune pathologie, les autres femmes atteintes de DG, les chercheurs révèle que la teneur plasmique en créatine et d'urée chez les femmes enceintes atteintes d'un DG présente une augmentation très significative comparée aux femmes enceintes témoins (Lam *et al.*, 1999).

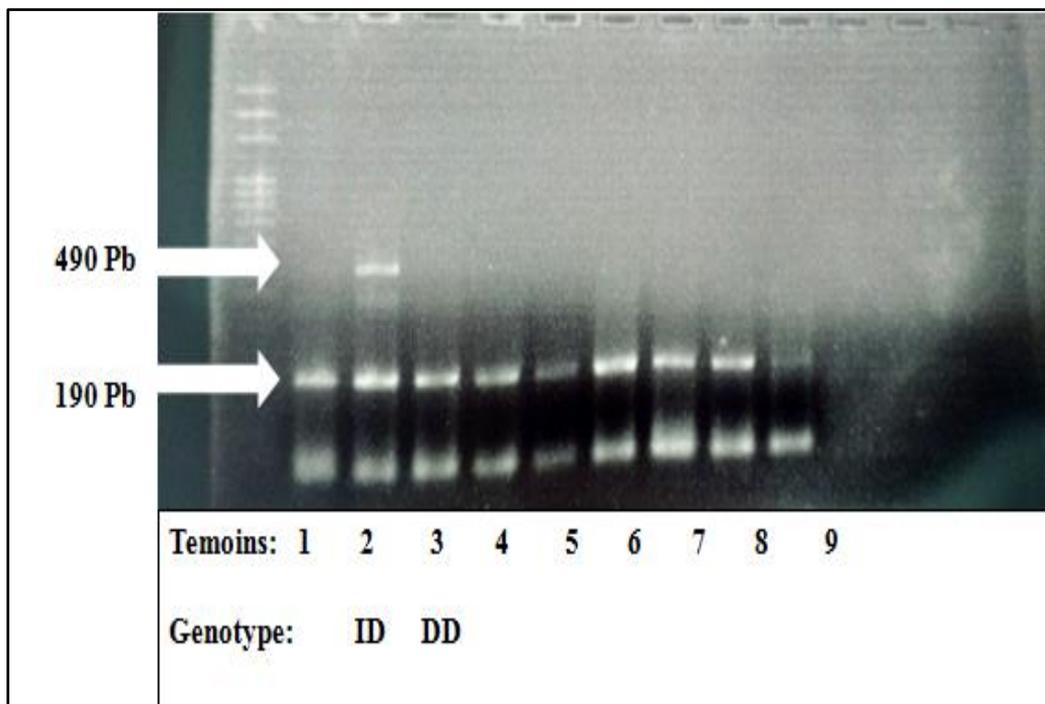
Résultats et discussion

III. Résultats de l'analyse moléculaire du polymorphisme I/ D du gène *ECA*

Les résultats de l'étude génétique du polymorphisme I/D du gène *ECA* ont été relevés seulement pour 8 patientes à cause des problèmes rencontrés lors de la réalisation de la PCR.

Les génotypes du polymorphisme I/D de l'*ECA* sont déterminés selon les bandes obtenues (Photographie 1).

- L'homozygote « DD » est caractérisé par la présence d'une seule bande de 190 pb.
- L'hétérozygote « I/D » est représenté par deux bandes de 190 pb et 490 pb.
- L'homozygote « II » est représenté par une seule bande de 490 pb.



Photographie 1 : photographie du profil électro-phorétique des fragments amplifiés par PCR du gène *ECA* sur gel d'agarose 2%.

1. Fréquences génotypiques et alléliques

1.1. Fréquences génotypiques

A partir des résultats ainsi obtenus, les fréquences génotypiques ont été calculées et présentées dans le tableau suivant :

Résultats et discussion

Tableau 7 : Répartition des fréquences génotypiques du polymorphisme I/D du gène *ECA*

	Patientes		Témoins		OR	P-value
	N	%	N	%		
DD	6	75%	4	100%	0 (0-10,86)	0,27
ID	2	25%	0	0%		
II	0	0%	0	0%		

La distribution des fréquences génotypiques du polymorphisme I/D du gène *ECA* dans notre échantillon montre que le génotype homozygote « DD » est le prédominant dans les deux populations malade et saine avec des fréquences génotypique de 75% et 100% respectivement. Cependant le génotype hétérozygote « ID » est présent dans la population des patientes avec une fréquence de 25%, et absent dans la population des témoins. Alors que le génotype homozygote « II » est absent chez les deux populations (Figure 19).

Le calcul de l'OR et de la P-value suggèrent que le polymorphisme I/D du gène *ECA* n'est pas impliqué dans la survenue du diabète chez les femmes enceintes.

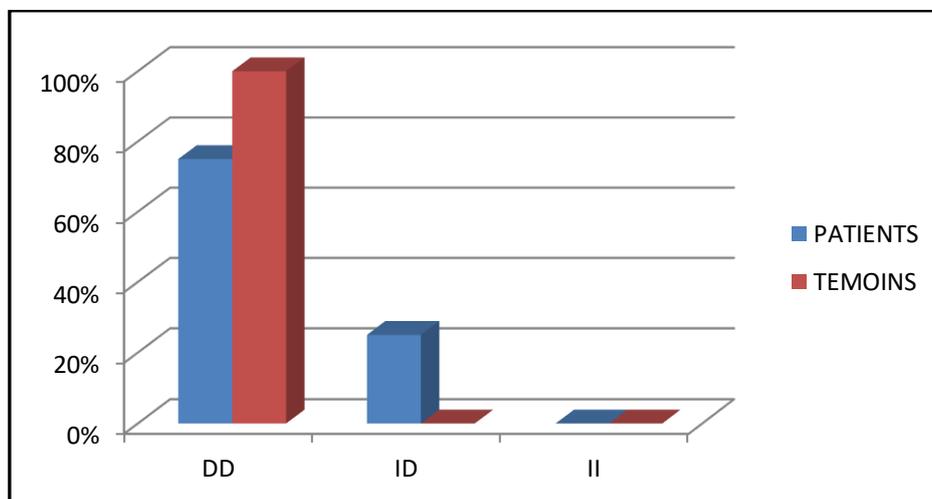


Figure 19 : Répartition des fréquences génotypiques de polymorphisme I/D du gène *ECA* des patientes et des témoins.

La présence de formes délétères ou insérées pour une séquence de 190 Pb reflète l'existence de deux allèles : I (Insérée) de 490 Pb et D (Délété) de 190 Pb et définit le polymorphisme du

Résultats et discussion

gène ACE I/D. Trois génotypes sont possibles, deux homozygotes (II et DD) et un hétérozygote (ID) (Bossé, 2001).

Selon Umme Mahwish et ses collaborateurs, la présence de deux copies de l'allèle D (comme dans le génotype DD) conférait un risque pour une néphropathie diabétique et pour un DT2 en Inde (Umme *et al.*, 2020).

1.2. Fréquences alléliques

A partir des résultats ainsi obtenus, les fréquences génotypiques ont été calculées et présentées dans le tableau suivant :

Tableau 8 : Répartition des fréquences alléliques du polymorphisme I/D du gène *ECA*

		Patientes		Témoins		OR	P-value
		N	%	N	%		
Fréquences alléliques	D	14	87,5%	8	100%	0,00 (0,00-9,28)	0,29
	I	2	12,5%	0	0%		

La répartition des fréquences alléliques du polymorphisme I/D de l'*ECA* indique que l'allèle D est retrouvé dans la majorité des patientes avec une fréquence allélique de 87,5% aussi que chez les témoins avec une fréquence de 100%. L'allèle I est moins fréquent chez les patientes et les témoins avec des fréquences des 12,5% et 0% respectivement (Figure 20).

Le calcul de l'OR et de la P-value suggèrent que le polymorphisme I/D du gène *ECA* n'est pas implique dans la survenue de la maladie du DG.

Résultats et discussion

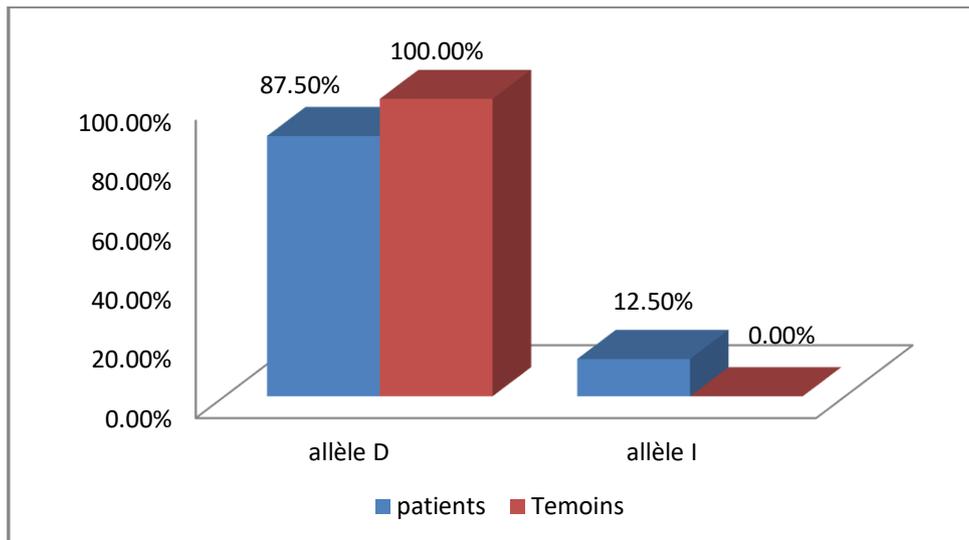


Figure 20 : Répartition des fréquences alléliques de polymorphisme I/D du gène *ECA* des patientes et des témoins.

La prévalence de l'allèle D était de 37,2% chez les japonaises et de 56,2% chez les caucasiennes. Ce marqueur génétique, transmis de façon co-dominant, serait responsable d'environ 50% de la variabilité interindividuel de la concentration plasmatique de l'ECA (Bossé, 2001).

2. Corrélation du polymorphisme I/D du gène *ECA* et certains facteurs de risque du diabète gestationnel

2.1. L'âge

Sur le total de 13 patientes, et pour les deux tranches d'âge, nous notons une prédominance de génotype DD et de l'allèle D. Statistiquement, aucune association positive n'est marquée entre la tranche d'âge et le polymorphisme étudié dans notre population (Tableau 9).

Tableau 9 : Corrélation entre le polymorphisme I/D de l'*ECA* et l'âge des patientes

Age	DD	DI	II	OR	<i>P value</i>	Allèle I	Allèle D	OR	<i>P value</i>
<35 ans (n=5)	n=4 80%	n=1 20%	n=0 0%	1,33 (0,30- 5,96)	0,67	n=1 10%	n=9 90%	0,56(0,01- 26,58)	0,69
>35 ans (n=3)	n=2 66.67%	n=1 33.33%	n=0 0%			n=1 16.67%	n=5 83.3%		

Résultats et discussion

L'âge maternel est considéré comme un facteur de risque pour le DG et la prévalence du diabète gestationnel semble augmenter avec l'âge maternel (Guillemette, 2011). Aucune étude concernant l'association du polymorphisme I/D du gène *ECA* avec l'âge maternel du DG.

2.2. Groupe sanguin ABO

Chez les patientes la proportion dominante est celle du groupe sanguin O suivie du groupe sanguin A puis du groupe sanguin B et du groupe sanguin AB en dernier.

Le génotype DD et l'allèle D sont prédominés chez les patientes du groupe sanguin B, A et AB respectivement.

Le génotype ID et l'allèle I s'apparaisse seulement chez les patientes du groupe sanguin O.

Une absence totale du génotype II chez les patientes de notre population d'étude.

Pour les patientes du groupe sanguin O, La *p-value* qui a été calculé est inférieure à 0,05 (*P-value* = 0.008), donc nous concluons qu'il y a une association significative entre la présence du polymorphisme I/D du gène *ECA* et le groupe sanguin chez les patientes présentant un DG (Tableau 10).

Tableau 10 : Corrélation entre le polymorphisme I/D de l'*ECA* et les groupes sanguins ABO

Groupage	DD	DI	II	OR	<i>P value</i>	Allèle I	Allèle D	OR	<i>P value</i>
A (n=2)	n=2 100%	n=0 0%	n=0 0%	/	0,34	n=0 0%	n=4 100%	0 (0- 16,84)	0,38
B (n=3)	n=3 100%	n=0 %	n=0 %	/	0,20	n=0 0%	n=6 100%	0 (0- 8,03)	0,24
O (n=2)	n=0 0%	n=2 100%	n=0 0%	/	0,05	n=2 50%	n=2 50%	/	0,008
AB (n= 1)	n=1 100%	n=0 0%	n=0 0%	/	0,53	n=0 0%	n=2 100%	0(0- 61,81)	0,46

Selon l'étude de Zhang *et al* en 2015, les femmes des groupes sanguins A, B et O étaient fortement associées au DG par rapport au groupe sanguin AB. Le polymorphisme I/D et le système ABO se sont révélés comme deux facteurs indépendants (additifs) influençant l'activité de l'*ECA* du plasma dont les groupes sanguins sont responsables de 9,56 % de la variabilité phénotypique de l'*ECA* (Cídl *et al.*, 1996).

Résultats et discussion

3. Corrélation du polymorphisme I/D de l'ECA et les antécédents médicaux et obstétricaux

3.1. Obésité

L'obésité est observée chez 5 patientes dont 2 patientes portent l'allèle I. La *p-value* qui a été calculé est supérieure de 0,05, donc nous conclurons qu'il n'y a aucune relation entre l'obésité et le polymorphisme I/D du gène *ECA* chez les patientes avec le DG (Tableau 11).

Tableau 11 : Corrélation entre le polymorphisme I/D de l'ECA et l'IMC des patientes

IMC	DD	DI	II	OR	<i>P value</i>	Allèle I	Allèle D	OR	<i>P value</i>
<30 kg/m ² (n=3)	n=3 100%	n=0 0%	n=0 0%	/	0,20	n=0 0%	n=6 100%	0 (0-43,02)	0,48
>30 kg/m ² (n=5)	n=3 60%	n=2 40%	n=0 0%			n= 2 20 %	n=8 80 %		

Riera-Fortuny et ses collaborateurs. Ont trouvé que le type et le grade de l'obésité étaient en corrélation avec les génotypes du polymorphisme I/D du gène *ECA*, les sujets présentant des génotypes DD ou DI présentent une prévalence significativement plus élevée avec l'obésité où le dépôt de graisse abdominal et des valeurs élevées de poids et de tour de taille (Riera-Fortuny *et al.*, 2005).

Il existe une corrélation linéaire et positive entre l'hyperglycémie maternelle et les complications périnatales. L'obésité maternelle est un facteur de risque de complications surajouté et indépendant de l'hyperglycémie (Lepercq, 2011).

3.2. Hypertension artérielle

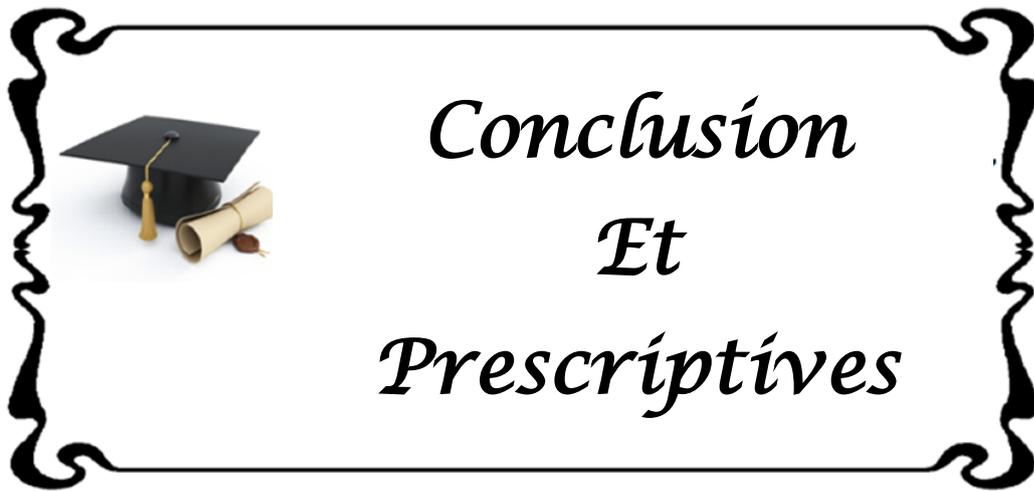
Les antécédents d'HTA sont présents chez 5 patientes dont la *p-value* qui a été calculé est supérieure de 0,05, donc nous conclurons qu'il y a aucune relation entre et le polymorphisme I/D du gène *ECA* chez les patientes du DG (Tableau 12).

Résultats et discussion

Tableau 12 : Corrélation entre le polymorphisme I/D de l'ECA et les antécédents d'HTA des patientes.

HTA	DD	DI	II	OR	P value	Allèle I	Allèle D	OR	P value
Présence d'antécédent d'HTA (n=5)	n=4 80%	n=1 20%	n=0 0%	1,33 (0,30-3,96)	0,67	n=1 10%	n=9 90%	0,56 (0,01-26,58)	0,69
Absence d'antécédent d'HTA (n=3)	n=2 66.67%	n=1 33.33%	n=0 0%			n= 1 16.67 %	n= 5 83.33 %		

Le polymorphisme I/D n'est pas associé à un risque plus élevé d'HTA chez les femmes diabétiques de type 2 dans l'échantillon étudié d'une population marocaine (Zniber *et al.*, 2015).



Conclusion et prescriptives

La connaissance de l'architecture du génome humain réalisée par des études de larges cohortes ont permis d'identifier plusieurs gènes associés au diabète. Parmi ces gènes, le gène *ECA* qui présente, depuis quelques années, un intérêt particulier pour chercher les polymorphismes associés avec plusieurs pathologies.

Notre travail de recherche avait pour but d'étudier le diabète au cours de la grossesse dans la population algérienne d'une part et rechercher une association entre le polymorphisme I/D du gène *ECA* et le DG d'autre part.

Notre étude a permis d'identifier les facteurs de risque impliqués dans la survenue du DG, tels que l'âge, l'obésité, la présence d'antécédents familiaux et les antécédents médicaux. Les résultats obtenus par l'étude des caractéristiques épidémiologiques concordent avec ce qui est rapporté dans la littérature.

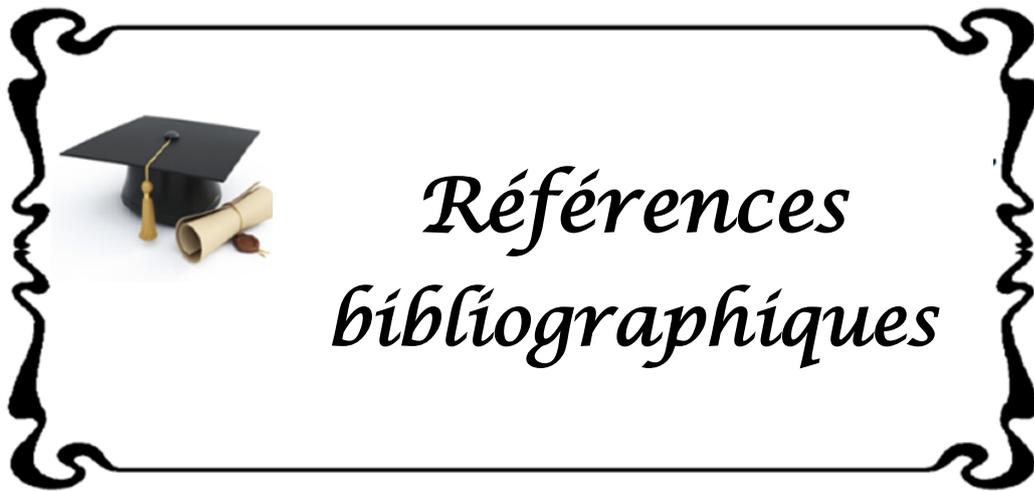
Concernant l'exploration génotypique du polymorphisme I/D de l'*ECA*, nous avons trouvé une prédominance du génotype DD (100%) chez les témoins par rapport aux patientes (75%), également une prédominance de la fréquence de l'allèle D chez les deux groupes dont les fréquences alléliques sont (87,5%) chez les patientes et (100%) chez les témoins.

Les tests statistiques effectués ont montré une association non significative entre le polymorphisme I/D du gène *ECA* et la survenue du diabète chez la femme enceinte.

L'étude de corrélation génotype-facteurs de risque, a démontré que le polymorphisme I/D du gène *ECA* n'est pas associé qu'avec un seul facteur de risque du DG, c'est le groupe sanguin O ($p\text{-value} = 0.008$).

Ainsi, pour continuer notre travail dans le futur, nous envisageons les perspectives suivantes :

- élargie l'étude sur un nombre de patientes plus conséquent et de confirmer l'absence de l'association du polymorphisme du gène *ECA* et le DG.
- étudiez les corrélations génotype-phénotype et génotype-facteurs de risque chez les femmes enceintes, prenant en considération les facteurs environnementaux.
- étudier d'autres gènes impliqués dans le DG, comme : les gènes *KCNJ11*, *CDKALI*, *GCK* et *MTNR1B* qui codent des protéines essentielles dans le système de l'insulino-résistance.



Références bibliographiques

-A-

Abalos E, Duley L, Steyn DW & Henderson-Smart DJ., 2007. Anti hypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Data base Syst Rev.*, 128, 222-252.

Agha-Jaffar R, Olivier N, Jonhston D & Robison S., 2016. Gestational diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.*, 12, 533-546.

Anık A, Gönül Ç, Abacı A & Böber E., 2015. Maturity-onset diabetes of the young (MODY). *J Pediatr Endocr Met.*, 28, 251-263.

-B-

Balkau B, Lange C, Fezeu L, Tichet J, et al., 2008. Predicting diabetes: clinical, biological, and genetic approaches. Data from the Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR). *Diabetes Care.*, 31, 2056-2061.

Barreto-filho JAS & Krieger JE., 2003. Perspectiva da genética guiando a terapia anti-hipertensiva. *Revista Racine.*, 1, 48-61.

Baudin B., 2002. New aspect on angiotensin converting enzyme from gene disease. *Clin Chem Lab Med.*, 40, 256-265.

Baudin B., 2005. L'enzyme de conversion de l'angiotensine I (ECA) dans le diagnostic de la sarcoïdose. Angiotensin I-converting enzyme (ACE) for sarcoidosis diagnosis. *Pathologie Biologie.*, 53, 183-188.

Bellamy L, Casas J-P, Hingorani A D & Williams D., 2009. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet.*, 373, 1773-1779.

Billionnet C, Mitanchez D, Weill A, Nizard J, Alla F, et al., 2017. Gestational diabetes and adverse perinatal outcomes from 716,152 births in France. *Diabetologia.*, 60, 636-644.

Boehm M & Nabel EG., 2002. Angiotensin-converting enzyme 2 a new cardiac regulator. *N Engl J Med.*, 347, 1795-1797.

Bourne RR, Stevens GA, White RA, Smith JL, et al., 2013. Causes of vision loss world widea systematic analysis. *Lancet Global Health.*, 1, 339-349.

Références bibliographiques

Buchanan TA & Xiang AH., 2005. Gestational diabetes mellitus. *J Clin Invest.*, 115, 485-491.

-C-

Calderon B, Javier A C & Emil R U., 2014. The central role of antigen presentation in islets of Langerhans in autoimmune diabetes. *Current Opinion in Immunology.*, 26, 32-40.

Catalano MP, Tyzbir ED, Wolfe RR, Calles J, et al., 1993. Carbohydrate metabolism during pregnancy in control subjects and women with gestational diabetes. *Am J Physiol.*, 264, 60-67.

Cídl K, Strelcová L, Znojil V & Váchi J., 1996. Angiotensin I-converting enzyme (ACE) polymorphism and ABO blood groups as factors codetermining plasma ACE activity. *Experimental hematology.*, 24, 4-790.

Clausen T, Mathiesen E, Hansen T & Pedersen O., 2008. High prevalence of type 2 diabetes and pre-diabetes in adult offspring of women with gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes. *Diabetes Care.*, 31, 340-346.

Collège national des gynécologues et obstétriciens français., 2010. Diabète gestationnel. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.*, 39, 338-342.

Crisan D, Carr J., 2000. Angiotensin I-Converting Enzyme. *J. Mol. Diagn. JMD.*, 2, 105-115.

-D-

D'anna R, Santamaria A, Alibrandi A & Corrado F., 2019. Myo-Inositol for the Prevention of Gestational Diabetes Mellitus. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology.*, 65, 59-61.

Daly B, Toulis KA, Thomas N, Gokhale K, et al., 2018. Increased risk of ischemic heart disease, hypertension, and type 2 diabetes in women with previous gestational diabetes mellitus, a target group in general practice for preventive interventions: A population-based cohort study. *PLoS Medicine.*, 15, 1-15.

Références bibliographiques

Davenport MH., 2018. Prenatalexercise for the prevention of gestationaldiabetesmellitus and hypertensive disorders of pregnancy: A systematicreview and meta-analysis. *British Journal of Sports Medicine.*, 52, 1367-1375.

Deruelle P., 2016. Complications liées à l'obésité au cours de la grossesse. *Medecine Perinatal.*, 4, 176-179.

Dominguez LJ & Licata G., 2001. The discovery of insulin: what really happened 80 years ago. *Ann Ital Med Int Jul-Sep.*, 16, 155-162.

Dubois LD., 2010. Progrès physiopathologiques dans le diabète de type1. *Praticien.*, 60, 165-69.

Dussol B., 2011. Méthodes 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.

-F-

Fédération International Diabétique (FID)., 2019. Atlas du diabète. 9e édition.

Feig D, Berger H & Donovan L., 2018. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada: Diabetes and Pregnancy. *Can J Diabetes.*, 42, 255-282.

Fontaine P., 2003. Gestational diabetes. *Rev Prat.*, 53, 1894-1899.

Friedman JE, Ishizuka T, Shao J, Huston L, et al., 1999. Impaired glucose transport and insulin receptor tyrosine phosphorylation in skeletal muscle from obese women with gestational diabetes. *Diabetes.*, 48, 1807-1814.

Fyhrquist F & Saijonmaa O., 2008. Renin-angiotensin system revisited. *Journal of Internal Medicine.*, 264, 224-236.

-G-

Gaillard-Sanchez L, Mattei MG, Clauseur E & Clovor P., 1990. Assignment by in situ hybridization of angiotensinogen to chromosome band 1q42 : the same region as renin human gene. *Hum. Genet.*, 84, 341-343.

Références bibliographiques

Galtier F., 2010. Definition, epidemiology, risk factors. *Diabetes & metabolism.*, 36, 628-651.

Garabed E & Judit N., 2005. A history of diabetes mellitus or how a disease of the kidneys evolved into a kidney disease. *Adv chronic kidney dis.*, 12, 223-229.

Goueslard K, Cottenet J, Mariet SA, Giroud M, et al., 2016. Précocité des pathologies cardiovasculaires chez les femmes ayant un antécédent de diabète gestationnel. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique.*, 64, 1-9.

Gu T, Horová E, Möllsten A & Seman N., 2012. IGF2BP2 and IGF2 genetic effects in diabetes and diabetic nephropathy. *Journal of Diabetes and Its Complications.*, 26, 393-398.

Guang C, Phillips R, Jiang B & Milani F., 2012. Three key proteases—angiotensin-I-converting enzyme (ACE), ACE2 and renin—within and beyond the renin-angiotensin system. *Archives of cardiovascular diseases.*, 105, 373-385.

Guariguata L, Linnenkamp U, Beagley J, Whiting DR, et al ., 2013. Global estimates of the prevalence of hyperglycaemia in pregnancy. *Diab Res Clin Pract.*, 103, 176-185.

Guillemette V., 2011. Corrélation entre la prévalence du diabète gestationnel et l'âge maternel en début de grossesse. *Gynécologie et obstétrique.*, 99, 1862-1869.

-H-

Hieronimus S., 2010. Diabète gestationnel. *Repères pratiques Obstétriques.*, 5, 1-3.

-I-

Ian M., 2014. Revolution in liverpool: Matthew Dobson discovers hyperglycaemia. *Endocrine Abstracts.*, 34, 1-2.

International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel (IADP)., 2010. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes care.*, 33, 676-682.

Références bibliographiques

-J-

Jeunemaitre X & Gimenez-Roqueplo AP., 2002. Genetics and arterial hypertension: 3 approaches to decode a complex disease. *Bull Acad Natl Med.*, 186, 1595-1606.

Jolles S., 2002. Paul Langerhans. *J Clin Pathol.*, 55, 240-243.

Jolly MN, Sebire J, Harris S, Robinson L, et al., 2000. The risks associated with pregnancy in women aged 35 years or older. *Human Reproduction.*, 15, 2433-2437.

Jordan I, Audra P & Putet G., 2007. Nouveau-nés de mère diabétique. *EMC Pédiatrie.*, 50, 2-4.

-K-

Karagozh EA, Ozer O, Esmeray K, Cetinkaya A, et al., 2015. The role of blood groups in the development of diabetes mellitus after gestational diabetes mellitus. *Therapeutics and Clinical Risk Management.*, 11, 1613-1617.

Karamanou M, Athanase P, Tsoucalas G, Androutsos G, et al., 2016. Milestones in the history of diabetes mellitus: The main contributors. *World J Diabetes.*, 10, 1-7.

Karamyan VT & Speth RC., 2007. Enzymatic pathways of the brain renin–angiotensin system: Unsolved problems and continuing challenges. *Regulatory Peptides.*, 143, 15-27.

Kautzky-Willer A, Thomaseth K, Ludvik B, Nowotny P, et al., 1997. Elevated islet amyloid pancreatic polypeptide and proinsulin in lean gestational diabetes. *Diabetes.*, 46, 607-614.

Kautzky-Willer A, Thomaseth K, Ludvik B, Nowotny P, et al., 1997. Elevated islet amyloid pancreatic polypeptide and proinsulin in lean gestational diabetes. *Diabetes.*, 46, 607-614.

Kawano H, Do YS, Kawano Y, Starnes V, et al., 2000. Angiotensin II has multiple profibrotic effects in human cardiac fibroblasts. *Circulation.*, 101, 1130-1137.

Kim C, Berger DK & Chamany S., 2007. Recurrence of gestational diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetes Care.*, 30, 13-14.

Références bibliographiques

Kim HS, Krege JH, Kluckman KD, Hagaman JR, et al., 1995. Genetic control of blood pressure and the angiotensinogen locus. *Froc Nati Acad Sci.*, 92, 27-35.

Kühl C., 1991. Aetiology of gestational diabetes. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol.*, 5, 279-292.

Kuoppala A, Ken A, Juhani S, Petri T, et al., 2000. Inactivation of bradykinin by angiotensin-converting enzyme and by carboxy-peptidase N in human plasma. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 278, 1069-1074.

-L-

Laurent L., 2013. Diabète et grossesse, diabétologie. *Diabète Québec.*, 11, 5-57.

Lemelman MB, Letourneau L & Greeley SAW., 2018. Neonatal Diabetes Mellitus: An Update on Diagnosis and Management. *Clin Perinatol.*, 45, 41-59.

Lepercq J., 2011. Gestational diabetes mellitus, overweight, obesity. *Revue de médecine périnatale.*, 3, 5-10.

Levoye A, Dam J, Ayoub M, Guillaume, et al., 2006. The orphan GPR50 receptor specifically inhibits MT1 melatonin receptor function through heterodimerization. *The EMBO journal.*, 25, 3012-3023.

Lian M, Jiang H, Wang H, Guo S, et al., 2015. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphism is associated with risk of glioma in a Chinese population. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System.*, 16, 443-447.

Lombardo MF, De Angelis F, Bova L, Bartolini B, et al., 2011. Human placental lactogen (hPL-A) activates signaling pathways linked to cell survival and improves insulin secretion in human pancreatic islets. *Islets.*, 3, 250-258.

Lopez MJS, Annunziata K, Bailey RA & Rupnow MFT., 2014. Impact of hypoglycemia on patients with type 2 diabetes mellitus and their quality of life, work productivity, and medication adherence. *Patient Prefer Adherence.*, 8, 863-892.

Lowe WL, Scholten DM, Sandler V & Hayes MG., 2016. Genetics of Gestational Diabetes Mellitus and Maternal Metabolism. *Current Diabetes Reports.*, 16, 1-15.

Références bibliographiques

Lu H, Lisa AC, Craig W, Vander K, et al., 2016. Structure and functions of angiotensinogen. *Hypertension Research.*, 39, 492–500.

-M-

Maassen JA, Hart LM, Janssen GM, Reiling E, et al., 2006. Mitochondrial diabetes and its lessons for common Type 2 diabetes. *Biochem Soc Trans.*, 34, 19-23.

Mallone R., 2017. Le diabète de type 1: une maladie auto-immune et de la cellule bêta. *DeARLab Paris.*, 86, 79-84.

Marre M, Weekers L & Hadjaj S., 2000. Génétique de la néphropathie diabétique. *Sang Thrombose Vaisseaux.*, 12, 151-156.

Mathelin C, gairard B, Renaud R & Brettes JP., 1997. Examen clinique des seins : sein normal, lésions bénignes et frontière. *Encyclopédie Médico-chirurgicale, Gynécologie.*, 10, 1-10.

McTaggart JS, Clark RH, Ashcroft FM & Physiol J., 2010. Le rôle du canal KATP dans l'homéostasie du glucose dans l'état de santé et dans le traitement des maladies. *Symposium.*, 588, 3201-3209.

-N-

Nagata M, Tanimoto K, fukamizu A, Kon Y, et al., 1996. Nephrogenesis and renovascular development in angiotensinogen-deficient mice. *Lab Invest.*, 75, 745-753.

Negrato & Gomes., 2013. Historical facts of screening and diagnosing diabetes in pregnancy. *Diabetology & Metabolic Syndrome.*, 5, 2-8.

Nguyen DA & Touyz R., 2011. A new look at the rennin-angiotensin system-Focusing on the vascular system. *Peptides.*, 32, 2141-2150.

-O-

Olié V., 2016. Les femmes au cœur du risque cardiovasculaire. *BEH.*, 7, 97-153.

Oudart N., 2005. The renin-angiotensin system: current data. *Ann Pharm Fr.*, 63, 144-153.

Références bibliographiques

-P-

Perlemuter L, Sélam JL & Collin G., 2000. Diabète et maladies métaboliques. *La Martingale.*, 1, 1-408.

-R-

Ramaraj P, Kessler SP, Colmenares C & Sen GC., 1998. Selective restoration of male fertility in mice lacking angiotensin-converting enzyme by sperm-specific expression of testicular isozyme. *J Clin Invest.*, 102, 371-378.

Reaves PY, Gelband CH, Wang H, Yang H, et al., 1999. Permanent cardiovascular protection from hypertension by the AT (1) receptor antisense gene therapy in hypertensive rat offspring. *Circ Res.*, 85, 44-50.

Regnault N, Salanave B, Castetbon K, Cosson E, et al., 2016. Diabète gestationnel en France en 2012: dépistage, prévalence et modalités de prise en charge pendant la grossesse. *Bull Epidémiol Hebd.*, 9, 164-173.

Rich EC, Burke W, Heaton CJ & Haga S., 2004. Reconsidering the family history in primary care. *J Gen Intern Med.*, 19, 273-280.

Riera-Fortun YC, Real JT, Chaves FJ, Morillas-Arino C et al., 2005. La relation entre obésité, amas graisseux abdominal et polymorphisme I/D du gène de l'enzyme de conversion d'angiotensine et son association avec les maladies coronariennes. *Int. J. Obes.*, 29, 78-84.

Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, et al., 1990. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I converting enzyme gene accounts for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest.*, 86, 1343-1346.

Robitaille J., 2008. The genetics of gestational diabetes mellitus: evidence for relationship with type 2 diabetes mellitus. *Grant AM Genet Med.*, 10, 240-250.

-S-

Saqer LS, Khammash HA, Shurrab EL, et al., 2016. Association between Angiotensin Converting Enzyme Gene Insertion\Deletion Polymorphism and Coronary Heart Disease in Gaza Strip. *International Journal of Biomedical Materials Research.*, 4, 18.

Références bibliographiques

Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, et al., 2010. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease. *Lancet.*, 26, 2215-2222.

Saul MG, Jerry PP & David MN., 2018. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes in America*, 3rd Edition, 1-29.

Sayed-Tabatabaei FA, Oostra BA, Isaacs A, et al., 2006. ACE Polymorphisms. *Circulation Research.*, 98, 1123-1133.

Schaefer-Graf U, Napoli A & Nolan CJ., 2018. Diabetes in pregnancy: a new decade of challenges ahead. *Diabetologia. Université, Paris.*, 61, 229-276.

Scheen AJ., 2004. Renin-angiotensin system inhibition prevents type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab.*, 30, 487-496.

Schlienger JL., 2020. The Claude Bernard's passion for sugar: From the washed liver experiment to the “diabetes-injection”. *Médecine des Maladies Métaboliques.*, 14, 451-457.

Schrader J, Kulschewski A & Dendorfer A., 2007. Inhibition of the renin-angiotensin system and the prevention of stroke. *Am. J. Cardiovasc. Drugs Drugs Devices Interv.*, 7, 25-37.

Schweda F, Friis U, Wagner C, Skott O, et al., 2007. Renin release. *Physiology (Bethesda).*, 22, 310-319.

Steinthorsdottir V, Gudmar T, Inga R & Rafn B., 2007. A variant in CDKAL1 influences insulin response and risk of type 2 diabetes. *Nat Genet.*, 39, 770-775.

Stoffel M, Espinosa R, Keller & Lienhard SR., 1993. Génesubstrat-1 du récepteur de l'insuline humaine (IRS1): localisation chromosomique à 2q35-q36.1 et identification d'un simple polymorphisme d'ADN en répétition en tandem. *Diabetologia.*, 36, 335-337.

Sweeting AN, Ross GP, Hyett J, Molyneaux L, et al., 2016. Gestational Diabetes Mellitus in Early Pregnancy: Evidence for Poor Pregnancy Outcomes Despite Treatment. *Diabetes Care.*, 39, 75-81.

Samaha FF, Iqbal N, Prakash S, Kathryn LC., 2003. A Low-Carbohydrate as Compared with a Low-Fat Diet in Severe Obesity. *N Engl J Med.*, 348, 2074-2081.

Références bibliographiques

-T-

Thorens B & Labouèbe G., 2021. Détection cérébrale du glucose et homéostasie de glucose Brain glucose sensing and glucose homeostasis. *Médecine des Maladies Métaboliques.*, 15, 518-525.

Tiret L., 1992. Evidence, from combined segregation and linkage analysis, that a variant of the angiotensin I-converting enzyme (ACE) gene controls plasma ACE levels. *Am J Hum Genet.*, 51, 197-205.

Tobias DK., 2011. Physical activity before and during pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus a meta-analysis. *Diabetes care.*, 34, 223-229.

Turner AJ & Hooper NM., 2002. The angiotensin-converting enzyme gene family: genomics and pharmacology. *Trends Pharmacol.*, 23, 177-183.

-U-

Umme N M, Kamakshi ChP, Babi H, Satish-Reddy A, et al., 2020. Link between ACE I/D Gene Polymorphism and Dyslipidemia in Diabetic Nephropathy: A Case-control Study from Hyderabad, India. *Indian J Nephrol.*, 30, 77-84.

Urbanova J, Brunerova L, Nunes MA & Brož J., 2020. MODY diabetes and screening of gestational diabetes. *Winter.*, 85, 124-130.

-V-

Vamberg A, Valat AS, Dufour P, Cazaubiel M, et al., 2002. Physiopathologie du diabète gestationnel. *J gynecol Obstet Biol Reprod*; 31, 403-410.

Vamberg A., 2011. Le diabète gestationnel, médecine clinique, endocrinologie et diabète. *J gynecol Obstet Biol Reprod.*, 50, 27-28.

Vejrazkova D, Vcelak J, Vankova M & Lukasova P., 2014. Steroids and insulin resistance in pregnancy. *J Steroid Biochem Mol Biol.*, 139, 122-129.

Verier-Mine O., 2010 Outcomes in women with a history of gestational diabetes, Screening and prevention of type 2 diabetes. *Diabetes Metab.*, 36, 595-616.

Références bibliographiques

-W-

Watanabe RM., 2011. Inherited destiny: Genetics and gestational diabetes mellitus. *Genome Med.*, 3, 18.

White MC, Fleeman R, Arnold AC., 2019. Sex differences in the metabolic effects of the renin-angiotensin system. *Biology of Sex Differences.*, 10, 1-18.

Willcox A, Richardson SJ, Bone AJ, Foulis AK, et al., 2009. Analysis of islet inflammation in human type 1 diabetes. *Clinical & Experimental Immunology.*, 155, 173-181.

Wright JW & Harding JW., 2008. The angiotensin AT4 receptor subtype as a target for the treatment of memory dysfunction associated with Alzheimer's disease. *J. Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst. JRAAS.*, 9, 226-237.

-Y-

Yang T & Xu C., 2017. Physiology and Pathophysiology of the Intrarenal Renin-Angiotensin System. *Journal of the American Society of Nephrology.*, 28, 1040-1049.

Yaren A, Turgut S, Kursunluoglu R., et al., 2006. Association between the Polymorphism of the Angiotensin-Converting Enzyme Gene and Tumor Size of Breast Cancer in Premenopausal Patients. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine.*, 210, 109-116.

-Z-

Zhang C, Bao W, Rong Y, Yang H, et al., 2013. Genetic variants and the risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review. *Human Reproduction.*, 19, 376-390.

Zhang C, Li Y, Wang L, Sun S, et al., 2015. Blood group AB is protective population-based study in Tinjin , China. *Diabetes metab.*, 31, 627-637.

Zhu B, Wu X, Zhi X, Liu L, et al., 2014. Methylene-tetra-hydro-folate Reductase C677T Polymorphism and Type 2 Diabetes Mellitus in Chinese Population: A Meta- Analysis of 29 Case-Control Studies. *PLoS One.*, 9, 102-443.

Zhu L, Xie Z, Lu J, Hao Q, et al., 2017. TCF7L2 rs290481 T>C polymorphism is associated with an increased risk of type 2 diabetes mellitus and fasting plasma glucose level. *Oncotarget.*, 8, 77000–77008.

Références bibliographiques

Zimmer DM, Golichowski AM, Karn CA & Brechtel G., 1996. Glucose and amino acid turnover in untreated gestational diabetes. *Diabetes Care.*, 19, 591-596.

Zniber A, Mansouri M, Rhou H, Ouzeddo N et al., 2015. Polymorphisme insertion/délétion de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 et hypertension artérielle chez le diabétique de type 2. *Néphrologie & thérapeutique.*, 11, 359.

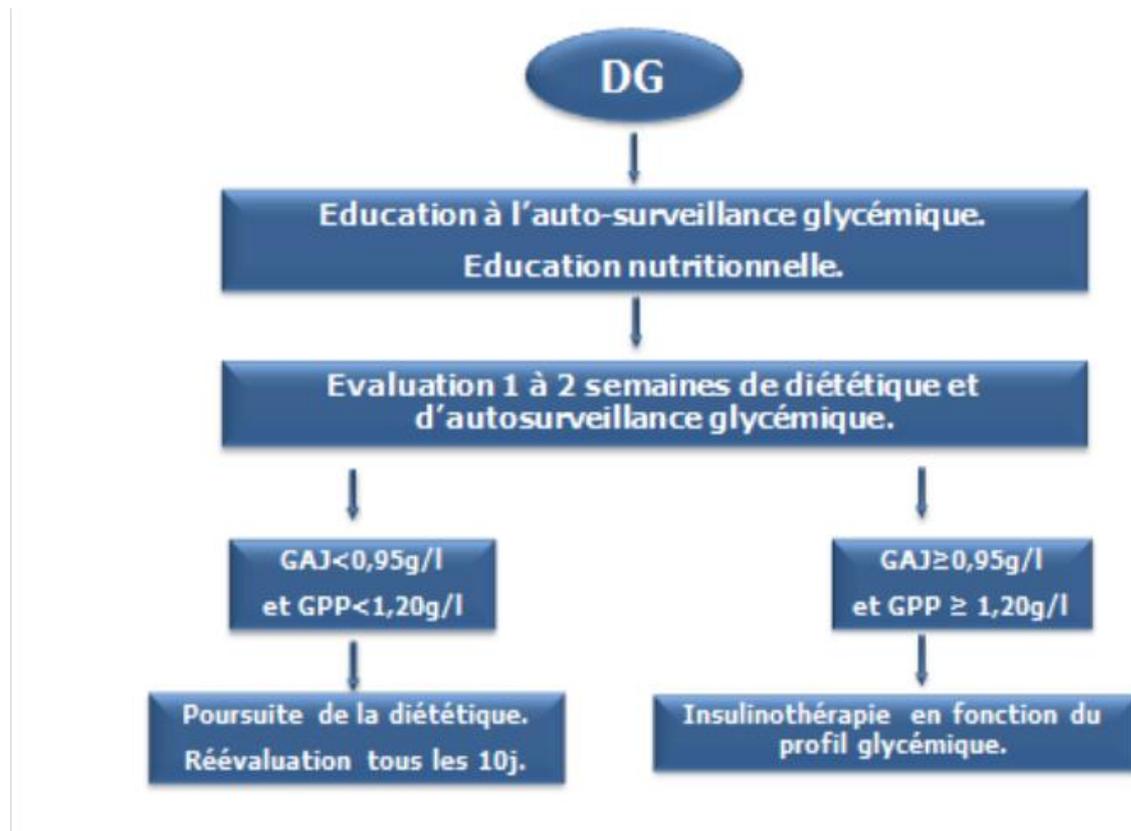


Annexes

ANNEXE 1 – localisation des gènes mutés dans les différents types de diabète MODY
(Urbanova *et al.*, 2020).

Type de diabète	Gene muté	Localisation du gène
MODY 1	HNF-4 α	Chromosome 20
MODY 2	Gene de glucokinase	Chromosome 7
MODY 3	HNF-1 α	Chromosome 12
MODY 4	IPFI	Chromosome 4
MODY 5	HNF-1 β	Chromosome 17

ANNEXE 2 - Dépistage de DG (Hieronimus, 2011).



Annexes

ANNEXE 3- Le régime de la Diététique (Samaha *et al.*, 2003).

1. Régime hypocalorique : Assurer le diagnostic d'obésité Par l'histoire et la mesure de l'indice de masse corporelle (poids en kg divisé par le carré de la taille en mètres) en l'absence d'œdèmes et d'ascite. Exposer les bénéfices du régime Le régime diminue le risque de complications de l'obésité.

2. Régime sans sel : L'alimentation normale apporte 10 à 15 g de NaCl par jour, provenant pour une part du sel d'ajout (dans l'assiette et lors de la cuisson des aliments : environ 1,6 à 2,4 g de Na = 4 à 6 g de NaCl par jour) et pour l'autre part du sodium contenu dans les aliments (2,4 à 3,6 g de Na).

3. Régime méditerranéen : La faible morbidité cardiovasculaire observée en Crète et dans le pourtour méditerranéen a conduit à proposer des régimes reproduisant l'alimentation traditionnelle de ces pays. La preuve scientifique de l'efficacité du régime méditerranéen a été apportée par plusieurs travaux démontrant un moindre risque de récurrence d'infarctus du myocarde chez les patients suivant le régime par rapport aux autres. Le régime méditerranéen comporte des apports augmentés en fruits, légumes et féculents (pain), augmentés en poisson et diminués en viande rouge, et sans beurre ni crème, remplacés par une margarine riche en acide alpha-linolénique (mais l'huile d'olive a un effet identique). L'intérêt de ce régime dépasse évidemment l'indication de la prévention d'infarctus et peut être étendu au titre de la protection vasculaire à l'ensemble de la population.

4. Régime hypocholestérolémiant :

- supprimer les aliments riches en cholestérol (abats, jaune d'œuf, oléagineux) ;
- limiter l'apport d'acides gras saturés (beurre, œufs, fromages, charcuteries) ;
- augmenter huiles mono- et polyinsaturées (olive, maïs, noix, tournesol) ;
- augmenter les fibres (pain complet, salade, etc.) ;
- autoriser une petite prise quotidienne d'alcool (10-15 g).

5. Régime sans gluten :

La gliadine, protéine du gluten présente dans un certain nombre de céréales (blé, orge, seigle), est le facteur alimentaire pathogène de la maladie cœliaque. La suppression du gluten doit être absolue (la prise de petites quantités pouvant précipiter une récurrence clinique) et définitive (la prise prolongée favorisant la survenue de maladies auto-immunes, d'hypofertilité, d'ostéoporose et surtout de cancers épithéliaux et de lymphomes). Le riz et le maïs ne contiennent pas de gluten et sont autorisés, ce qui permet une alimentation équilibrée et diversifiée. L'avoine est aussi autorisée. Le régime sans gluten est un régime contraignant,

Annexes

cher et difficile à suivre, dont l'indication doit être réservée aux maladies cœliaques symptomatiques et prouvées histologiquement.

ANNEXE 4- L'OMS a été déclaré que : si la glycémie $>$ ou $= 1,40$ g/l à 2 h après 75 g de glucose donc c'est DG (Verier-Mine, 2010).

ANNEXE 5 - Technique d'extraction d'ADN

Préparation des leucocytes

- dans un tube Falcon de 50 ml ; nous avons mis du sang total (5-7 ml).
- puis nous avons complété jusqu'au volume de 45 ml avec du TE (TRIS + EDTA) 20 :5.
- nous avons laissé le mélange 10 min dans le bain de glace.
- centrifugation pendant 10 min à 3900 g (3900 rpm).
- nous avons déversé le surnageant avec une grande prudence afin de garder le culot leucocytaire précipité au fond de tube.
- nous avons rajouté le TE 20 :5 au culot jusqu'à 25-30 ml, on a agité pour le remettre en suspension et laisser 10 min dans la glace.
- nous avons effectué une centrifugation dans les mêmes conditions précédentes.
- nous avons déversé le surnageant pour obtenir un culot de leucocytes.

Extraction d'ADN

- nous avons dilacéré le culot de leucocytes soigneusement afin de les prendre complètement et les mettre dans un tube Falcon conique de 15 ml.
 - nous avons ajouté 200 μ l de SDS à 10 % (détruire les membranes et libérer l'ADN).
 - nous avons ajouté 100 μ l de protéine K (PK) à 10 mg /ml (purification du mélange).
 - dans l'étuve, nous avons agité les tubes dans une roue rotative à 37°C pendant une nuit.
 - le lendemain, nous avons les a fait refroidir dans le bain de glace.
 - nous avons ajouté 1 ml de NaCl 4 M et on a agité rigoureusement à la main.
 - nous avons remis les tubes 5 min dans la glace (précipitation des protéines).
 - centrifuger pendant 15 min à 2500 rpm.
-

Annexes

- nous avons transvasé le surnageant dans un tube Falcon de 50 ml, et puis on a ajouté 2 fois son volume d'éthanol absolu (100 %) préalablement refroidi et on a agité en tournant le tube plusieurs fois : la pelote d'ADN s'est formée visible à l'œil nu (on laisse le tube éventuellement 30 min à -20°C si la pelote d'ADN ne se forme pas)
- nous avons récupère la pelote d'ADN par une pipette pasteur et la rincé 2 fois dans l'éthanol à 70 % dans un tube Eppendorf stérile.

Solubilisation de l'ADN

- nous avons ajouté entre 300 et 1000 µl d'eau bi distillée stérile selon la grosseur de la pelote.
- nous avons laissé une nuit sur agitateur rotateur à 37°C, puis à température ambiante jusqu'à dissolution complète (1 à 2 jour).

Préparation des solutions utilisées pour l'extraction d'ADN

- TE 20 :5 : (Tris 20 mM, EDTA 5 mM, pH 7.5) auto clavé
- Tris : 2,422 g/l.
- EDTA : 1,86 g/l.
- Ajuster le pH avec HCL 1 N.

Tampon de lyse

- NaCl 400 mM.
 - EDTA 2 mM.
 - Tris 10 mM.
 - pH 8,2.
-

Annexes

ANNEXE 5 - FICHE DE RECUEIL D'INFORMATION/ TEMOIN (FEMME)

CARACTÉRISTIQUES SOCIO-DÉMOGRAPHIQUES

Nom :

Prénom :

Date/lieu de naissance :

Lieu d'habitat : Urbain Rural

Etat civil : célibataire mariée divorcée veuve

Enfants : OUI NON Si oui, préciser le nb d'enfants (inclure les enfants décédés) :

Niveau d'étude : analphabète primaire moyen secondaire supérieur

Profession : active retraitée femme au foyer étudiante

Si active ou retraitée, préciser l'activité principale :

CARACTÉRISTIQUES PHYSIQUES

Poids actuel : Kg

Taille actuelle : Cm

Annexes

MODE DE VIE

Consommation du tabac :

Fumeuse : OUI NON Si Oui,.....paquet/j, depuis.....ans

Ancienne fumeuse : OUI NON Si Oui,.....paquet/j, durée.....ans

Consommatrice du tabac à chiquer : OUI NON Si Oui, préciser, fois/j, depuis.....ans

Ancienne consommatrice du tabac à chiquer : OUI NON Si Oui, préciser, fois/j, durée.....ans

Consommation d'alcool :

Actuellement : OUI NON Si Oui, préciser, ...fois/mois, depuis.....ans

Au passé : OUI NON Si Oui, préciser, ...fois/mois, durée.....ans

Consommation de caféine : OUI NON Si Oui, préciser, ...tasse/j

Exposition à certains produits : OUI NON

Si OUI, préciser : pesticides herbicides métaux lourds produits chimiques

Préciser la durée de l'exposition :..... ans

RENSEIGNEMENTS CLINIQUES SUPPLEMENTAIRES

Age de la ménarche :.....ans

Cycle menstruel : régulier irrégulier

Nb de grossesses normales : Nb de grossesses arrêtées : Pas de grossesses :

Nb de fausses couches spontanées : Prise de contraception durée

ANTECEDENTS MEDICAUX FAMILIAUX : OUI NON

Si Oui, préciser :

.....

ANNEXE 6-

Laboratoire de biologie moléculaire et cellulaire

Chef de laboratoire : Pr D.SATTA

Je soussigné(e) : Nom Prénom

Certifie avoir été pleinement informé(e) par le :

1. Des raisons et des conditions de l'étude génétique me concernant
2. Du caractère strictement confidentiel des résultats qui seront obtenus
3. Que ces études se limiteront à la recherche d'une anomalie génétique dans le cadre du cancer du sein
4. Que ces études seront réalisées par un laboratoire spécialisé et agréé
5. Que je pourrais avoir connaissance par mon médecin traitant des résultats ainsi que toute information confidentielle me concernant

- **Donne mon accord pour l'enregistrement des données médicales nécessaires à ces études**

Annexes

- **Accepte que le prélèvement puisse être utilisé pour ces examens.**

Fait à :

Le :

**Signature du patient
prélèvement**

Nom et signature du responsable de

Cachet du laboratoire





Résumé

Le diabète gestationnel est une intolérance glucidique mise en évidence pour la première fois durant la grossesse. Ce type de diabète est dépisté en principe au 2^e trimestre de grossesse. Le risque de développer un diabète gestationnel augmente en cas de surpoids, en cas d'antécédents de diabète dans la famille, et en cas d'une grossesse précédente avec une macrosomie (bébé avec un poids est supérieur à 4Kg).

Depuis quelques années un intérêt particulier avait été accordé au polymorphisme du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (*ECA*).

L'objectif : l'objectif de notre recherche était de préciser les caractéristiques obstétriques, phénotypiques et cliniques et d'examiner d'éventuelles associations entre le polymorphisme I/D du gène *ECA* et le diabète gestationnel.

Méthodes : Sur un total de 13 femmes enceintes, qui souffrent du diabète gestationnel, (patientes) ayant participé à cette étude ont été comparés à 5 femmes enceintes (témoins). Après l'extraction de l'ADN leucocytaire, la séquence d'intérêt avait été amplifiée par PCR directe et analysée par électrophorèse.

Résultats : Dans notre étude, seulement deux génotypes sont représentés avec des fréquences génotypiques et alléliques variables. Dans notre échantillon, une association significative entre le polymorphisme I/D du gène *ECA* et le groupe sanguin « O », (P-value = 0,008).

Conclusion : L'analyse statistique des résultats préliminaires du génotype moléculaire, indique qu'il n'y a aucune preuve d'association du diabète gestationnel avec le polymorphisme I/D du gène *ECA*. Cependant des études moléculaires à plus grande échelle doivent être menées pour clarifier l'impact de ce polymorphisme.

Mots clés : diabète gestationnel, diabète, femmes enceintes, polymorphisme du gène *ECA*

Abstract

Gestational diabetes is a carbohydrate intolerance highlighted for the first time during pregnancy. This type of diabetes is usually detected in the second trimester of pregnancy. The risk of developing gestational diabetes increases with overweight, with a history of diabetes in the family, and with a previous pregnancy with macrosomia (baby with a weight greater than 4Kg).

In recent years, particular attention has been given to the polymorphism of the gene of the angiotensin conversion enzyme (ACE).

The objective: the objective of our research was to clarify obstetric, phenotypic and clinical characteristics and to examine possible associations between the I/D polymorphism of the ECA gene and gestational diabetes.

Methods: Out of a total of 13 pregnant women with gestational diabetes (patients) who participated in this study were compared with 5 pregnant women (controls). Following leukocyte DNA extraction, the sequence of interest was amplified by direct PCR and analyzed by electrophoresis.

Results: In our study, only two genotypes are represented with variable genotypic and allelic frequencies. In our sample, a significant association between I/D polymorphism of the ECA gene and blood group "O" (P-value = 0.008).

Conclusion: Statistical analysis of the preliminary results of the molecular genotype, indicates that there is no evidence of association of gestational diabetes with ECA gene I/D polymorphism. However, larger-scale molecular studies must be conducted to clarify the impact of this polymorphism.

Keywords: gestational diabetes, diabetes, pregnant women, ACE gene polymorphism

ملخص

سكري الحمل هو نوع من عدم تحمل الكربوهيدرات يظهر لأول مرة أثناء الحمل عادة ما يتم اكتشاف هذا النوع من مرض السكري في الثلث الثاني من الحمل. يزداد خطر الإصابة بسكري الحمل إذا كنت تعانين من زيادة الوزن ، وإذا كان لديك تاريخ من مرض السكري في الأسرة ، وإذا كان لديك حمل سابق مع العملاقة (وزن الطفل أكثر من 4 كجم).

في السنوات الأخيرة ، تم إيلاء اهتمام خاص لتعدد أشكال جين الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE).

الهدف: كان الهدف من بحثنا هو توضيح الخصائص التوليدية والظاهرية والسريرية وفحص الارتباطات المحتملة بين تعدد الأشكال I / D لجين الإنزيم المحول للأنجيوتنسين ومرض سكري الحمل.

الطريقة: من بين إجمالي 13 امرأة حامل مصابات بسكري الحمل، تمت مقارنة (المریضات) المشاركات في هذه الدراسة مع 5 نساء حوامل (مجموعة الضوابط). بعد استخراج الحمض النووي للكريات البيض ، تم تضخيم تسلسل الاهتمام عن طريق تفاعل البوليميراز المتسلسل المباشر وتحليله بواسطة الرحلان الكهربائي.

النتائج: في دراستنا ، تم تمثيل نوعين فقط من الأنماط الجينية بترددات وراثية متغيرة وأليل. في عينتنا، هناك ارتباط كبير بين تعدد الأشكال I / D لجين ACE ومجموعة الدم "O" ، (قيمة $P = 0.008$).

الخلاصة: يشير التحليل الإحصائي لنتائج التركيب الجيني الجزئي الأولية إلى عدم وجود دليل على ارتباط سكري الحمل بتعدد الأشكال I / D لجين الإنزيم المحول للأنجيوتنسين. ومع ذلك ، يجب إجراء دراسات جزيئية على نطاق أوسع لتوضيح تأثير تعدد الأشكال هذا.

الكلمات المفتاحية: سكري الحمل ، السكري ، النساء الحوامل ، تعدد الأشكال الجيني ACE

Année universitaire : 2020-2021

Présenté par : BOUTALBI Hadjer
SELLAOUI Abir

Association du polymorphisme I/D du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (*ECA*) et le diabète gestationnel

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Génétique

Le diabète gestationnel est une intolérance glucidique mise en évidence pour la première fois durant la grossesse. Ce type de diabète est dépisté en principe au 2^e trimestre de grossesse. Le risque de développer un diabète gestationnel augmente en cas de surpoids, en cas d'antécédents de diabète dans la famille, et en cas d'une grossesse précédente avec une macrosomie (bébé avec un poids est supérieur à 4Kg).

Depuis quelques années un intérêt particulier avait été accordé au polymorphisme du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (*ECA*).

L'objectif : l'objectif de notre recherche était de préciser les caractéristiques obstétriques, phénotypiques et cliniques et d'examiner d'éventuelles associations entre le polymorphisme I/D du gène *ECA* et le diabète gestationnel.

Méthodes : Sur un total de 13 femmes enceintes, qui souffrent du diabète gestationnel, (patientes) ayant participé à cette étude ont été comparés à 5 femmes enceintes (témoins). Après l'extraction de l'ADN leucocytaire, la séquence d'intérêt avait été amplifiée par PCR directe et analysée par électrophorèse.

Résultats : Dans notre étude, seulement deux génotypes sont représentés avec des fréquences génotypiques et alléliques variables. Dans notre échantillon, une association significative entre le polymorphisme I/D du gène *ECA* et le groupe sanguin « O », (P-value = 0,008).

Conclusion : L'analyse statistique des résultats préliminaires du génotype moléculaire, indique qu'il n'y aucune preuve d'association du diabète gestationnel avec le polymorphisme I/D du gène *ECA*. Cependant des études moléculaires à plus grande échelle doivent être menées pour clarifier l'impact de ce polymorphisme.

Mots clés : diabète gestationnel, diabète, femmes enceintes, polymorphisme du gène *ECA*

Laboratoires de recherche : Laboratoire de biologie et génétique moléculaire

Président : Dr Gharzouli Razika (MCA - Université des Frères Mentouri, Constantine 1).

Encadreur : Dr Daoui Zineb (MCB - Université Mostefa Ben Boulaïd, Batna 2).

Examineur : Dr Ziada Hadia (MCB - Université des Frères Mentouri, Constantine 1).