REPUBLIQUE DU BENIN

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

------*

UNIVERSITE D'ABOMEY-CALAVI

------*

FACULTE DES SCIENCES DE LA SANTE

------*

UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE EN MEDECINE

------*---*

Année 2023 **N°2512**

TAUX SERIQUES DE LEPTINE ET D'ADIPONECTINE ET DIABETE GESTATIONNEL CHEZ LES GESTANTES DE DEUX CLINIQUES UNIVERSITAIRES DE COTONOU ENTRE 2021 ET 2022

THESE

Présentée et soutenue publiquement pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

DIPLOME D'ETAT

Par

Ayaba Hillary Lydie SEWANOU OZA

Née le 13 Mars 1997 à Cotonou (Bénin)

DIRECTEUR DE THESE **Professeur Bonaventure AWEDE**

PRESIDENT DU JURY **Professeur Bonaventure AWEDE**

MEMBRES DU JURY

MCA Simon AZONBAKIN

MCA Moufalilou ABOUBACAR

MCA Caroline PADONOU

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

[1]

REPUBLIQUE DU BENIN
*****
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE D'ABOMEY-CALAVI

FACULTE DES SCIENCES DE LA SANTE
****

N°1200 /2022/UAC/FSS/VD-Ecoles/VD-UFR Pharma/VD UFR Méd/SGE/CSRH/SA

UNIVERSITE D'ABOMEY-CALAVI FACULTE DES SCIENCES DE LA SANTE

NOVEMBRE 2022

Université d'Abomey - Calavi
LE DOYEN
FACULTE DES SCIENCES DE LA SANTE

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

DOYEN : Professeur AVAKOUDJO Josué Dejinnin Georges

VICE-DOYEN U.F.R Médecine : Maître de Conférences Agrégé VODOUHE Ulrich Bidossèssi

VICE-DOYEN U.F.R Pharmacie : Maître de Conférences Agrégé GANFON Medessou Yowel Habib

VICE-DOYENNE /ECOLES : Professeur AZON KOUANOU Angèle

Année : 2022-2023 (version novembre 2022)

[2]

PROFESSEURS TITULAIRES

1.	Dr HOUINATO Dismand Stéphan.....	Neurologie
2.	Dr ADJIBABI Wassi.....	ORL-Chirurgie Cervico Faciale
3.	Dr MEHINTO Delphin Kuassi.....	Chirurgie Viscérale
4.	Dr GANGBO Flore	Histologie- Embryologie-Cytogénétique
5.	Dr LALEYE Anatole O. A	Histologie-Embryologie-Cytogénétique
6.	Dr AMOUSSOU-GUENOU Marcellin Kuassi.	Biophysique, Médecine Nucléaire
7.	Dr FIOGBE Michel Armand.....	Chirurgie Pédiatrique
8.	Dr HANS-MOEVI Aristote	Orthopédie -Traumatologie
9.	Dr KPADONOU Toussaint Godonou.....	Médecine Physique – Réadaptation
10.	Dr SOUNOUVOU Ignace.....	Ophtalmologie
11.	Dr BIAOU Olivier	Imagerie Médicale
12.	Dr ODOULAMI-YEHOUESSI Lisette.....	Ophtalmologie
13.	Dr ZOUMENOU Eugène.....	Anesthésie-Réanimation
14.	Dr DENAKPO Justin Lewis	Gynécologie Obstétrique
15.	Dr DOSSOU Francis Moïse	Chirurgie Générale
16.	Dr ADEGBIDI Hugues Daniel Gbadébo	Dermatologie Vénérologie
17.	Dr AFFOLABI Dissou.....	Bactériologie-Virologie
18.	Dr ALAO Modjere Ola Maroufou Jules.....	Pédiatrie et Génétique Médicale
19.	Dr ATADOKPEDE Agbomènou Félix.....	Dermatologie- Vénérologie
20.	Dr AWEDE Bonaventure Lucien Sévérin.....	Physiologie
21.	Dr FIOSSI KPADONOU Emilie.....	Pédopsychiatrie
22.	Dr TONATO BAGNAN Josiane Angéline A.	Gynécologie-Obstétrique
23.	Dr ADJIEN Kodjo Constant	Neurologie
24.	Dr OGOUYEMI HOUNTO Aurore Bertille.	Parasitologie
25.	Dr SAGBO Gratien.....	Pédiatrie
26.	Dr SEHONOU Jean	Hépato-Gastro-Entérologie
27.	Dr AGODOKPESSI Gildas	Pneumo-Phtisiologie
28.	ALAMOU Soulé.....	Ophtalmologie
29.	Dr ALLABI Aurel Constant Eustache.....	Pharmacologie Clinique
30.	Dr AVAKOUDJO Josué D. Georges	Urologie-Andrologie
31.	Dr AYELO Ahounmènou Paul	Médecine du Travail
32.	Dr GNONLONFOUN Dieu donné	Neurologie
33.	Dr HOUNKPATIN Benjamin I. Bodounrin.....	Gynécologie Obstétrique
34.	Dr TSHABU AGUEMON Christiane	Gynécologie Obstétrique

Université d'Abomey - Calavi
LE DOYEN
FACULTE DES SCIENCES DE LA SANTE

[3]

35. Dr ZOMALHETO Zavier Cossi	Rhumatologie
36. Dr YEKPE AHOUANSOU Hermione Patricia Frida..	Imagerie Médicale
37. Dr AGUEMON Badirou Din.....	Santé Publique
38. Dr ALAGNIDE Hountondji Etienne	Médecine Physique et de Réadaptation
39. Dr AZON KOUANOU Angèle	Médecine Interne
40. Dr GBESSI Dansou Gaspard	Chirurgie Générale
41. Dr HINSON Vikkey Antoine	Médecine du Travail
42. Dr HOUNKPE Pierre Claver	Anesthésie-Réanimation
43. Dr LALYA Francis Honorat.....	Pédiatrie et Génétique Médicale
44. Dr VIGAN Jacques	Néphrologie

MAÎTRES DE CONFERENCES AGREGES

1. Dr ASSOUTO A. Pamphile.	Anesthésie –Réanimation
2. Dr AVAKOUDJO François	ORL-Chirurgie Cervico Faciale
3. Dr LAWSON AFOUDA Sonia.....	ORL-Chirurgie Cervico Faciale
4. Dr SISSINTO SAVI DE TOVE Yolande.....	Parasitologie-Mycologie
5. Dr YEMOA Loconon Y. Achille.	Chimie Analytique-Bromatologie
6. Dr AGBODANDE Kouessi Anthelme	Médecine Interne
7. Dr ALIHONOU Thierry	Neurochirurgie
8. Dr BAGNAN TOSSA Léhila.....	Pédiatrie et Génétique Médicale
9. Dr GANFON M. Yowel Habib.....	Pharmacognosie
10. Dr KEREKOU Annelie Célestine:.....	Endocrinologie
11. Dr VODOUHE Ulrich B.	ORL-Chirurgie Cervico Faciale
12. Dr WANVOEGBE Armand.....	Médecine Interne
13. Dr CODJO Houétondji Léopold.....	Cardiologie
14. Dr ABOUBACAR Moufalilou	Gynécologie-Obstétrique
15. Dr ABOUKI Chakiratou Olaïdé Adoukê.....	Ophtalmologie
16. Dr ADJADOHOUN Sonia B.M. Gwladys....	Radiologie, Radiodiagnostic et Imagerie médicale
17. Dr AKODJENOU Joseph	Anesthésie Réanimation
18. Dr AKPADJAN Gbèmawonmédè Fabrice.....	Dermatologie-Vénérologie
19. Dr ALIHONOU Florence Nathalie Yacoba.....	Pédiatrie et Génétique Médicale
20. Dr ANAGONOU Lary Lucrèce.....	Pédopsychiatrie
21. Dr ATTOLOU Sètondji Roger Gilles.....	Chirurgie Générale
22. Dr AZONBAKIN Azandégbé Simon	Histologie-Embryologie-Cytogénétique
23. Dr BIGOT Cédric Egnonwa Parfait	Médecine Légale

Université d'Abomey - Calavi
LE DOYEN
FACULTE DES SCIENCES DE LA SANTE

[4]

24. Dr BOGNON Gilles Modeste Alain.....	Pédiatrie et Génétique Médicale
25. Dr CHIGBLO Sègla Pascal Eric.....	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
26. Dr DEGBOE Kaï Bérénice Esthelle	Dermatologie-Vénérologie
27. Dr GNANGNON Freddy Houehanou R.....	Cancérologie Chirurgicale
28. Dr HODONOU Dètondji Fred Jean-Martin...	Urologie-Andrologie
29. Dr IMOROU SOUAÏBOU Yacoubou.....	Chirurgie Générale
30. Dr KLIKPO Elvire	Psychiatrie Adulte
31. Dr KPOSSOU Aboudou Raïmi	Gastroentérologie et Hépathologie
32. Dr LAWANI Ismaïl.....	Chirurgie Viscérale
33. Dr MIKPONHOUE OLOU Rose Christelle	Médecine du Travail
34. Dr OGOUDJOBI Ogourindé Mathieu.....	Gynécologie-Obstétrique
35. Dr PADONOU Abiodun Adébola Djossè.....	Traumatologie-Orthopédie
36. Dr PADONOU Caroline Sourou Clémence.....	Pédiatrie et Génétique Médicale
37. Dr PADONOU Sètondji Géraud Roméo.....	Santé Publique
38. Dr SEIDOU Falilatou	Anatomie et Cytologie Pathologique
39. Dr SONOU Djidjoho Joël Arnaud.....	Cardiologie
40. Dr TOGNIFODE Medesse Véronique.....	Gynécologie-Obstétrique
41. Dr WACHINOU Ablo Prudence.....	Pneumo-Phtisiologie
42. Dr YEVI Dodji Magloire Inès.....	Urologie Andrologie
43. Dr ZOHOUN GUIDIGBI Lutécia Myria A.....	Pédiatrie et Génétique Médicale

Université d'Abomey - Calavi
LE DOYEN
FACULTE DES SCIENCES DE LA SANTE

MAITRES ASSISTANTS

1. Dr GANDAHO Hugues Jean-Thierry	Neurochirurgie
2. Dr AGBOTON Bruno Léopold	Néphrologie
3. Dr DJOSSOU Médesse David.....	Odontologie Pédiatrique
4. Dr ADJAGBA Mahouna Philippe Dotou	Cardiologie
5. Dr AMOSSOU Labissi François.....	Traumatologie-Orthopédie
6. Dr BADOU Agnès Oladoun	Sociologie et Anthropologie sociale
7. Dr GNINKOUN Comlan Jules.....	Endocrinologie Métabolisme et Nutrition
8. Dr LOKOSSOU Mègnissè S. Houévi Symphorose...	Gynécologie-Obstétrique
9. Dr TOKOUDAGBA Kossi Jean-Marie Dénis.....	Chimie Organique et Chimie des Substances Naturelles
10. Dr ADJOBIMEY Mênonli.....	Santé au Travail
11. Dr BANCOLE POGNON Sylvie Arlette A.....	Chirurgie Buccale
12. Dr ZOHOUN Comlan Gildas Alban	Hématologie
13. Dr AHOUNOU Ernest Stéphane.....	Anesthésie-Réanimation

ISBN 2022

[5]

14. Dr AÏGBE Nestor.....	Ophtalmologie
15. Dr DANGBEMEY Djima Patrice.....	Gynécologie-Odstrétique
16. Dr DO SANTOS ZOUNON Alexis.....	OTO-Rhino Laryngologie et Chirurgie Cervico-Faciale
17. Dr HOUNKPONOU AMOUSSOU-GUENOU Eliane Kayivi Murielle	Cardiologie
18. Dr LALEYE Christel Marie Fortunat Olatumbossum B.I.	Anatomie
19. Dr MIZEHOUN Gbèdécon Carmelle.....	Nutrition
20. AGBOKPONTO Janvier Engelbert.....	Chimie Analytique
21. Dr ASSANHOU Assogba Gabin.....	Pharmacie Galénique
22. Dr AZA-GNANDJI Guy-Gérard.....	Psychiatrie
23. Dr BAGLO Dédé Priscillia Tatiana.....	Hématologie Biologie
24. Dr GOUKODADJA Oswald.....	Traumatologie Orthopédie
25. Dr SOSSA Jean	Urologie

Université d'Abomey - Calavi
LE DOYEN
FACULTE DES SCIENCES DE LA SANTE

ASSISTANTS

1. Dr VIGNON Cyprien Kossi.....	Chirurgie Générale
2. Dr LANKPEKO AFFOLABI Clémence M.	Pédiatrie et Génétique Médicale
3. Dr YAKOUBOU YOBO Annatou	Pédiatrie et Génétique Médicale
4. Dr VIGNON Koffi Rodolphe	Hépato-Gastroentérologie
5. Dr AMONLES Yves D.	Psychiatrie
6. Dr HOUESSOU ENIANLOKO TCHIAKPE Nicole Zinhoué	Pédiatrie
7. Dr HOUNDETOUNGAN David Gilles.....	Biophysique
8. Dr DADJO Kinski Aumar.....	Traumatologie Orthopédie
9. Dr HOUEZE Richard Ghislain Constantin.....	Neurologie

NOVEMBRE 2022

Le Doyen,

Université d'Abomey - Calavi
LE DOYEN
FACULTE DES SCIENCES DE LA SANTE

Professeur Josué Dejinnin Georges AVAKOUDJO

DEDICACES

A Dieu

Tu n'as eu de cesse de me montrer ta face. Tu as déversé ta grâce sur moi. Tu m'as prise dans tes bras et chérie. L'amour que tu as porté à ton humble créature que je suis, dépasse tout ce qu'on peut imaginer.

Merci Eternel Dieu pour ce début de parcours haut en couleurs et déjà si riche de tout.

A Toi, la Gloire, l'Honneur et la Majesté.

- **A mon Père, Codjo Pierre SEWANOU OZA et ma mère Akuavi Céline KINDJIHO**

Je ne voulais pas vous délivrer ces mots séparément par ce que c'est à vous deux que je dois ce que je suis aujourd'hui. Combien de fois ne me suis-je pas retournée et c'est toujours vos deux que j'ai vu, chacun dans sa dimension certes, mais toujours vous. Vous m'avez soutenue, épaulée, conseillée, guidée. Vous avez traversé avec moi, les sentiers rocailleux et les ravins épineux. Mes peines ont été les vôtres et bien plus encore. Vous êtes mon exemple de courage, de ténacité, de force. Je remercie Dieu de m'avoir envoyé en ce monde par vous, Papa et Maman. Ce travail est le fruit de toutes vos années de sacrifices et d'espérance. Je n'y serais pas arrivée sans vous. Que l'Eternel Tout Puissant, vous comble encore de sa grâce et de son amour, qu'il vous accorde santé et longévité pour que nous puissions continuer la route ensemble le plus longtemps possible. J'espère pouvoir vous rendre davantage fiers de moi.

Je vous aime profondément.

- **A ma sœur Kafoui Claudette SEWANOU OZA et mon frère Essénam Ruben SEWANOU OZA**

Je suis venue en ce monde avant vous et je suis sensée vous montrer le chemin, mais sachez que j'ai secrètement appris de vous chaque jour. Je remercie Dieu de m'avoir donné des frères comme vous et je chéris encore plus notre fraternité maintenant que nous sommes tous des adultes. Ne cessez jamais de grandir et d'évoluer. Embrassez tout votre être. Soyez remplis de Dieu et de vous-même. Vous êtes mon inspiration quotidienne. Je suis impatiente de voir où la vie nous mènera tous ensemble.

Je vous aime.

REMERCIEMENTS

- **A mon maître et directeur de thèse, Professeur Bonaventure AWEDE**

Cher Maître, l'occasion m'est ici donnée de vous adresser quelques mots qui je l'espère pourront témoigner de l'admiration et de la gratitude que j'éprouve à votre égard. Votre accompagnement et votre savoir ont permis à ce travail d'aboutir. Je vous suis infiniment reconnaissante d'avoir accepté diriger ce travail. Cet encadrement n'aurait pas été le même sans cet aspect très paternel de votre personnalité qui nous a permis plus d'une fois de discuter aisément avec vous et d'en apprendre plus sur ce que vous rêvez pour nous vos étudiants et enfants. Profonds remerciements Professeur. J'essaierai au mieux de vous rendre fière de mon parcours. Que Dieu vous accorde santé et vigueur afin que vous puissiez continuer à nous guider.

- **A notre maître, Docteur Patrice DANGBEMEY**

J'ai l'espoir que ces quelques mots pourront faire écho de ma gratitude à votre égard. Je suis reconnaissante que la providence divine ait bien voulu me placer sous votre aile au cours de mon cursus et également pendant l'accomplissement de ce travail. Recevez cher maître, mes remerciements les plus sincères.

- **Aux familles OZA et SEWANOU OZA**

Merci à vous pour votre accompagnement et le soutien que vous m'avez témoigné pendant ce cursus. Que Dieu vous bénisse.

- **A Gérard DOSSOU AGOIN**

Humilité et soif du savoir ce sont les deux termes que j'utiliserais si je devais te qualifier. Mes remerciements ici ne suffiraient pas pour te témoigner ma gratitude. Brillante carrière à toi Dr.

- **A Flora ADON**

Notre aventure est bien la preuve que nul ne sait où la vie le mène et qu'on aura beau se lever et penser que l'on va dans une direction donnée mais la vie

nous ramènera toujours là où est notre vrai chemin. Je rends grâce à Dieu pour notre petit périple ensemble. Brillante carrière à toi.

- **A Alégria VIEGBE**

Je ne te témoigne pas souvent toute mon admiration, mais c'est pourtant ce que tu m'as toujours inspirée. Le nombre de tes qualités frôle un peu l'indécence, mais c'est d'avoir été entretenu dans ton amitié pendant toutes ces années qui me sidèrera toujours. Merci pour tout ce que tu m'as appris sans même dire un seul mot. Brillante carrière à toi Alégria.

- **A Géovania DAMASSOH**

Et dire que pendant longtemps, nous avons été assises sur les mêmes bancs et pourtant ce n'est que maintenant que je vois que Dieu m'avait préparé une autre petite maman juste à côté. Merci pour cet appui infatigable que tu as été pour moi depuis que je te connais. Que Dieu prenne soin de toi à la hauteur de ce que tu donnes aux autres et de tout ce que tu as encore en réserve. Brillante carrière à toi.

- **A Roméo ONZO**

J'ai passé beaucoup de temps à demander où était le grand frère que j'ai toujours voulu. Ça a pris du temps mais je suis heureuse de t'avoir enfin rencontré. Merci pour cette oreille très attentive que tu es et pour les précieux moments de sagesse que tu as partagés avec moi.

- **A Greg DELE**

Un véritable ami, tu permets aux autres d'être qui ils sont. Merci pour ton amitié et pour tout ce que tu m'as apporté. Que Dieu te le rende au centuple.

- **A Madame Josépha TOHNGODO**

Merci à vous pour votre disponibilité et pour votre encadrement. Puisse l'Eternel vous le rende au centuple.

- **A ma Chorale SAINT ALBERT LE GRAND**

Il est rare de trouver un groupe où chaque personne est l'une des meilleures personnes que vous ayez rencontrées, mais vous ne cessez de repousser cette limite chaque fois un peu plus. Je vous aime tous chacun particulièrement. Je prie Dieu qu'il nous éclaire davantage sur le chemin du service qu'il nous a confié et sur les autres sentiers de nos vies.

- **A Mirabelle BIAOU, Christelle GAYET, Marina AHOUANDJINOU. Alégria VIEGBE, Jémima OROU YOROU et Esther CONTAYON (AMIGOGAS)**

Le temps a passé depuis nos nuits blanches alternant fous rires et moments de concentration. Combien de fois n'avons-nous pas bravé les terrifiants examens de la faculté ensemble et à coup d'encouragements mutuels ? Nous nous en sommes sortis. Gardez toujours cette force, cette ténacité, ce courage et cet amour du travail bien fait. Nous avons encore du chemin à parcourir et j'ai hâte que chacune de vous fasse briller la lumière qui a une fois éclairée nos nuits. Brillante carrière à vous.

- **A Bérenger AHOMANDEGBE**

Tu es l'un de mes premiers exemples à la faculté et l'un des meilleurs. Merci d'avoir accepté me tenir la main sur le chemin de la connaissance et pour tout ce que tu m'as donné tout au long de ces années. Belle carrière à toi.

- **A Gaméliel AKPO**

Merci pour ton soutien et ta disponibilité lors de ces travaux. Brillante carrière à toi.

- **A mon groupe de stage interné**

Un long moment à passer et c'était avec vous. Merci à vous pour cette enrichissante expérience. Brillante carrière à vous.

- **Aux équipes du Service de Gynécologie-Obstétrique du CHU-MEL et de la CUGO**

  Merci pour votre accompagnement et votre aide durant ce travail.

- **Au Professeur LALEYE et l'équipe du Laboratoire de Cytogénétique de la Faculté des Sciences de la Santé**

  Merci pour votre aide et votre accompagnement durant ce travail.

- **Au Maître de Conférence Agrégé Simon AZONBAKIN et au personnel du Laboratoire de Biologie médicale CHU-MEL**

  Merci pour votre aide et votre disponibilité.

- **Aux équipes des Laboratoires de Chimie organique et Chimie analytique et analyse des médicaments**

  Merci pour votre aide et votre sollicitude tout au long de ce travail.

- **Au Docteur Osseni RASACK**

  Merci pour votre aide et votre disponibilité.

- **Aux gestantes ayant participé à cette étude**

Ce travail n'aurait pas été possible si vous n'aviez pas accepté de passer au fil de mes seringues. Recevez mes sincères remerciements.

HOMMAGES

- **Au Président du jury**

Malgré vos multiples occupations, vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider ce jury de thèse. Vos remarques enrichiront à n'en point douter ce document. Veuillez croire en l'expression de nos sentiments de profond respect.

Hommages respectueux.

- **Aux membres du jury**

Vous avez accepté prendre de votre précieux temps pour lire et corriger notre thèse. C'est un honneur que vous nous faites et nous vous en remercions. Vos observations amélioreront la qualité de ce modeste travail.

Hommages respectueux.

- **A tous nos maîtres de la Faculté des Sciences de la Santé de Cotonou.**

En reconnaissance de la qualité de la formation que nous avons reçue de vous, acceptez chers maîtres, notre profonde gratitude.

Hommages mérités.

PAR DELIBERATION, LA FACULTE DES SCIENCES DE LA SANTE (FSS) A ARRETE QUE LES OPINIONS EMISES DANS CETTE THESE N'ENGAGENT QUE LEUR AUTEUR.

LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS

µg	: Microgramme
5'AMPK	: 5' Adenosine Monophosphate Activated Protein Kinase
AA	: Acide aminé
ACC	: Acetyl CoA Carboxylase
ACO	: Acetyl Coenzyme A
Acrp30	: Adipocyte Complement Related Protein of 30 kDa
ADA	: American Diabetes Association
AdipoQ	: Adiponectine
ADIPOQ	: Gène codant pour l'adiponectine
AdipoR	: Adiponectin Receptor
AgRP	: Agouti Related Protein
Akt	: Protein Kinase B
AMIU	: Aspiration Manuelle Intra Utérine
AMPc	: Adénosine Monophosphate cyclique
apM1	: Adiposity Most Abundant Transcript Gene 1
APPL	: Adaptor Protein Containing Pleckstrin Homology Domain Phosphotyrosin Binding Domain and Leucine Zipper Motif
ARNm	: Acide Ribonucléique messager
C/EBP	: CCAAT/Enhancer Binding Protein
C1q	: Protéine C1q du complément

CD36 : Cluster of Differenciation 36

CHU-MEL : Centre Hospitalier Universitaire de la Mère et l'Enfant Lagune

CLERB-UP : Comité Local d'Ethique pour la Recherche Biomédicale de la Faculté de Médecine de l'Université de Parakou

cm : Centimètres

CNHU-HKM : Centre National Hospitalier Universitaire Hubert Koutoukou MAGA

COPII : Coat Protein Complex II

CPT 1 : Carnitine Palmitoyltransferase 1

CRH : Cytokine Receptor Homology Domain

CUGO : Clinique Universitaire de Gynécologie et d'Obstétrique

DASH : Dietary Approach to Stop Hypertension

DG : Diabète Gestationnel

DG- : Gestantes n'ayant pas développé de diabète gestationnel au cours de l'étude

DG+ : Gestantes ayant développé un diabète gestationnel au cours de l'étude

DT 1 : Diabète de type 1

DT 2 : Diabète de type 2

ELISA : Enzyme-Linked Immuno Assay

EPO : Erythropoïétine

ERK : Extracellulaire Signal Regulated Kinase

ERO1-Lα : Endoplasmic Reticulum Oxydoreductase 1 Like Alpha

Erp44 : Endoplasmic Reticulum Resident Protein 44

FCS : Fausse Couche Spontanée

FID : Fédération Internationale de Diabète

FIGO : Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique

FN III : Fibronectin Type III Domain

FSS : Faculté des Sciences de la Santé

g : Gramme

G6P : Glucose 6 Phosphatase

GBP28 : Gelatin Binding Protein 28

Gck : Glucokinase

GGA : Golgi-localized Gamma Adaptin Ear Containing ADP Ribosylation Factor-binding Protein 1

GH : Growth Hormone

GLUT : Transporteur de Glucose

GPCR : G Protein Coupled Receptor

GRB-2 : Growth Factor Receptor Bound Protein 2

HbA1C : Hémoglobine glyquée

HGPO : Epreuve d'Hyperglycémie Provoquée par voie Orale

HIP : Hyperglycemia In Pregnancy

HMW : Adiponectine de haut poids moléculaire

HTA : Hypertension Artérielle

IADPSG : International Association of Diabetes during Pregnancy Study Groups

IEC : Information Education Communication

IFN : Interferon

IGD-like : Immunoglobulin like Domain

IGF-1 : Insulin Like Growth Factor 1

IKK : Kinase IκB

IL : Interleukine

IMC : Indice de Masse Corporelle

IQR : Intervalle interquartile

IR : Insulin Receptor

IRS : Insulin Receptor Substrate

JAK : Janus Kinase

Kcnq : Potassium Voltage-Gated Channel Subfamily Q Member

kDa : KiloDalton

kg : Kilogramme

L : Litre

LKB1 : Liver Kinase B1

LMW : Adiponectine de faible poids moléculaire

m^2 : Mètre carré

M : Moyenne

MAPK : Mitogen Activated Protein Kinase

MCV : Maladies cardiovasculaires

Me : Médiane

MF : Macrosomie fœtale

MIU : Mort in utero

MKK : Mitogen Activated Protein Kinase Kinase

mL : Millilitre

MMW : Adiponectine de moyen poids moléculaire

MN : Mort-Nés

MODY : Maturity Diabetes Onset of the Young

mTOR : Mammalian Target Of Rapamycin

N : Effectif

NEV : Nombre d'Enfants Vivants

ng : Nanogramme

NPY : Neuropeptide Y

NTD : N-terminal Domain

ObR : Récepteur de la leptine

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

p : P-value

p70 S6K : Ribosomal Protein S6 Kinase β1

PA : Pression Artérielle

PAD : Pression Artérielle Diastolique

PAQR : Prosgestin and AdipoQ Receptor

PAS : Pression Artérielle Systolique

pb : Paire de bases

PCK 1 : Phosphoenolpyruvate Carboxykinase 1

PE : Pré-éclampsie

PGE2 : Prostaglandine E2

Phe : Phénylalanine

PI3K : Phosphatidylinositol 3 Kinase

PIP2 : Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate

PIP3 : Phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphate

PKB : Protein Kinase B

PKC : Protein Kinase C

PKD1 : Serine/Threonine Protein Kinase D1

POMC : Pro-Opiomelanocortin

PPAR : Peroxisome Proliferator Activated Receptor

PTME : Prise en Charge Initiale de la Transmission Mère-Enfant du VIH/SIDA

RER : Réticulum Endoplasmique Rugueux

SA : Semaine d'aménorrhée

Ser : Sérine

SH2 : Src Homology 2

SHP2 : Src Homology 2 Domain Containing Phosphatase 2

SIDA : Syndrome d'Immunodéficience Acquise

SLR : Soluble Leptin Receptor

SOC3 : Suppressor of Cytokine Signaling 3

SOPK : Syndrome des Ovaires Polykystiques

STAT : Signal Transducer and Activator of Transcription

TAK : Transforming Growth Factor-β Activated Kinase

TNF : Tumor Necrosis Factor

Trp : Tryptophane

TSC : Tuberous Sclerosis Complex Subunit

TSH : Thyroid Stimulating Hormone

UAC : Université d'Abomey-Calavi

UCP : Mitochondrial Uncoupling Protein

VC : Variable continue

VD : Variable discrète

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

VN : Variable nominale

α : Alpha

β : Bêta

γ : Gamma

ρ : Coefficient de corrélation rhô de Spearman

σ : Ecart type

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Schéma montrant l'anatomie du pancréas et sa vascularisation artérielle……..…….....11

Figure 2 : Schéma représentant les différents éléments d'une coupe histologique du pancréas.....133

Figure 3 : Fonctions endocrines du tissu adipeux blanc 155

Figure 4 : Structure de la leptine 199

Figure 5 : Facteurs et hormones influençant la sécrétion de la leptine.....211

Figure 6 : Les isoformes du récepteur de la leptine.....233

Figure 7 : Voies de signalisation de la leptine.....255

Figure 8 : Différents oligomères de l'adiponectine.....288

Figure 9 : Adiponectine, sa structure, ses différentes formes et ses récepteurs.....3030

Figure 10 : Voies de signalisation cellulaire de l'adiponectine.....344

Figure 11 : Diagramme de flux des participantes……...**Erreur ! Signet non défini.**.....54

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Répartition de la population d'étude suivant le diagnostic de diabète gestationnel.....63

Tableau II : Répartition de la population d'étude en fonction des classes d'âge.....63

Tableau III : Répartition de la population d'étude selon leur profession.....64

Tableau IV : Répartition des gestantes selon les ethnies.....6565

Tableau V : Répartition de la population d'étude selon la notion de sédentarité.....65**Erreur ! Signet non défini.**

Tableau VI : Répartition de la population selon les antécédents obstétricaux.....6665

Tableau VII : Répartition de la population selon l'antécédent de pré-éclampsie.....67

Tableau VIII : Répartition de la population en fonction de l'antécédent de macrosomie fœtale.....67

Tableau IX : Âge gestationnel médian des gestantes aux différents trimestres de grossesse en semaines d'aménorrhée.....68

Tableau X : Répartition de la population d'étude selon l'antécédent familial de diabète.....68

Tableau XI : Répartition de la population d'étude suivant l'antécédent familial d'HTA.....6965

Tableau XII : Répartition de la population d'étude selon l'antécédent familial d'obésité.....69

Tableau XIII : Poids médian en kg des gestantes aux différents trimestres de grossesse.....650

Tableau XIV : Répartition des gestantes suivant les classes d'IMC au 1er trimestre.....71

Tableau XV : Pression artérielle médiane en mmHg des gestantes aux différents trimestres de grossesse.....72

Tableau XVI : Glycémie à jeun médiane en g/l des gestantes aux différents trimestres de grossesse.....73

Tableau XVII : Leptinémie en ng/mL des gestantes aux différents trimestres de grossesse.....7365

Tableau XVIII : Leptinémie en ng/mL chez les gestantes de plus de 30 ans au cours des trois trimestres de grossesse.....74

Tableau XIX : Leptinémie en ng/mL chez les gestantes ayant un IMC ≥ 25 kg/m² au cours des trois trimestres de grossesse.....7565

Tableau XX : Corrélations entre la leptinémie et paramètres physiques et biologiques.....77

Tableau XXI : Adiponectinémie en µg/mL des gestantes aux différents trimestres de grossesse.....7865

Tableau XXII : Adiponectinémie en µg/mL chez les gestantes de plus de 30 ans par trimestre au sein de la population.....79

Tableau XXIII : Adiponectinémie en µg/mL chez les gestantes ayant un IMC ≥ 25 kg/m² au cours de notre étude.....7965

Tableau XXIV : Corrélations (ρ) entre l'adiponectinémie et les paramètres physiques et biologiques.....8165

Tableau XXV : Régression logistique bivariée utilisant les taux sériques de leptine et d'adiponectine au 1er trimestre pour prédire la survenue du diabète gestationnel.....652

Tableau XXVI : Définition opérationnelle des variables.....E

SOMMAIRE

Introduction **1**

1. Généralités **6**

2. Cadre, matériels et méthode d'étude **465**

3. Résultats **62**

4. Discussion **883**

Conclusion et suggestions **96**

Références **1060**

Annexes ..... **A**

Introduction

Le diabète gestationnel (DG) est défini comme une intolérance au glucose reconnue pour la première fois pendant la grossesse. Selon l'Association Internationale des Groupes d'Etude sur le Diabète pendant la Grossesse (IADPSG) en 2011, le diabète gestationnel compliquait environ 17,8% des grossesses dans le monde et 14% des grossesses en Afrique[1,2].

Au Bénin, la prévalence hospitalière du diabète gestationnel a doublé au cours des 30 dernières années, passant de 3,2% selon l'étude de Honliasso et al en 1988 menée à Cotonou [3] à 7,5% selon l'étude de Ogoudjobi et al en 2017 menée au Centre Hospitalier Universitaire Départementale Ouémé-Plateau (CHUD-OP) [4]. Cette pathologie présente de nombreuses complications à court et long terme tant pour la mère et le fœtus. A court terme, les complications sont pour les mères, la prééclampsie, un accouchement dystocique, et pour les fœtus, la macrosomie, les complications de la prématurité comme l'hypoglycémie néonatale, l'hyperbilirubinémie, l'hypocalcémie, le syndrome de détresse respiratoire et la polycythémie. A long terme, les mères présentent un risque accru de développer un diabète sucré de type 2 ou une maladie cardiovasculaire après la grossesse tandis que pour leur progéniture, le risque est de développer une obésité ou encore un métabolisme anormal du glucose pendant l'enfance, l'adolescence et l'âge adulte[4–6].

Le diabète gestationnel apparait le plus souvent au cours du 2ème ou 3ème trimestre de grossesse mais environ 10% des cas de diabète gestationnel peuvent être diagnostiqués au premier trimestre de grossesse [7].

Les nombreuses complications obstétricales et l'augmentation du nombre de cas font du diabète gestationnel un problème de santé de la mère et de l'enfant. De plus, le risque de complications métaboliques secondaires à la survenue du diabète gestationnel en fait une question qui mérite une véritable réflexion. La recherche de marqueurs biologiques associables à la survenue du diabète

gestationnel revêt donc une grande importance, ce qui explique les différents travaux déjà menés sur le sujet.

Le tissu adipeux initialement identifié comme site de stockage des lipides est depuis quelques années comme un véritable organe endocrinien, secrétant de nombreuses hormones, appelées adipokines. Différentes études ont mis en évidence l'implication de plusieurs adipokines dans la survenue de pathologies métaboliques dont le diabète gestationnel. Parmi celles-ci, l'adiponectine et la leptine font l'objet d'une attention particulière dans la physiopathologie du diabète gestationnel. Ces deux adipokines interviennent principalement dans l'homéostasie énergétique, la fonction vasculaire et les mécanismes inflammatoires pendant et en dehors d'une situation de gestation. Les études réalisées montrent un rôle antidiabétique de l'adiponectine qui induirait une augmentation de l'insulino-sensibilité. De nombreuses études sur diverses populations décrivent des taux sériques bas d'adiponectine en début de grossesse associés à la survenue d'un diabète gestationnel. La leptine, elle aussi augmenterait la sensibilité périphérique à l'insuline et entre autres sa sécrétion par les cellules β du pancréas. Il a cependant été décrit qu'une hyperleptinémie s'accompagnait d'une résistance à la leptine et par conséquent à une insulinorésistance. La survenue d'un diabète gestationnel a été associée à une hyperleptinémie en début de grossesse[5,8,9].

Les données scientifiques sur les relations entre les taux d'adiponectine et de leptine et le diabète gestationnel en Afrique sont limités. Toutefois, une étude réalisée au Bénin en 2017 par Awede et al sur un échantillon de femmes non enceintes, de gestantes ayant développé un diabète gestationnel (DG+) et celles ne l'ayant pas développé (DG-), a montré chez les DG+, des taux élevés de leptine et d'adiponectine au deuxième trimestre de grossesse sans différence significative entre les DG+ et les DG-. Cependant cette étude ne nous offrait aucune information sur les concentrations de leptine et d'adiponectine au début des

grossesses se compliquant de DG or de telles données nous auraient permis de comparer les variations entre les DG+ et DG- mais également de pouvoir mieux comprendre les phénomènes liés à la survenue du diabète gestationnel au cours de ces grossesses [10].

Le but de la présente étude sera d'explorer les relations entre les taux de leptine et d'adiponectine au 1er trimestre et la survenue du diabète chez des gestantes de la ville de Cotonou.

Hypothèses d'étude

- L'âge et le statut pondéral des gestantes, les prédisposent au diabète gestationnel.
- Les taux de leptine et d'adiponectine augmentent au cours de la grossesse.
- L'âge et le statut pondéral des gestantes influencent les variations des taux de leptine et d'adiponectine au cours de la grossesse.
- Les taux élevés de leptine et bas d'adiponectine au premier trimestre sont associés à la survenue du diabète gestationnel.

Objectifs

• Objectif général

Étudier l'évolution des taux de leptine et d'adiponectine chez les gestantes présentant ou non un diabète gestationnel, suivies dans la Clinique Universitaire de Gynécologie et d'Obstétrique (CUGO) du Centre National Hospitalier Universitaire-Hubert Koutoukou MAGA (CNHU-HKM) et le Service de Gynécologie et d'Obstétrique du Centre Hospitalier Universitaire de la Mère et l'Enfant Lagune (CHU-MEL).

• Objectifs spécifiques

- Décrire le profil sociodémographique et clinique des gestantes ayant développé ou non un diabète gestationnel au cours de l'étude.

- Décrire l'évolution des taux sériques de leptine et d'adiponectine des gestantes au cours des 3 trimestres de la grossesse.
- Comparer les taux sériques de leptine et d'adiponectine des DG+ à ceux des DG- au cours des 3 trimestres de la grossesse.
- Déterminer les facteurs influençant le profil de la leptine et de l'adiponectine au cours de la grossesse et ceux prédictifs de la survenue du diabète gestationnel.

1. Généralités

1.1 Définitions

1.1.1 Hyperglycémie pendant la grossesse (HIP)

Selon la Fédération Internationale de Diabète (FID), en accord avec l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et la Fédération Internationale des Gynécologues et Obstétriciens (FIGO), l'HIP regroupe le diabète préexistant à la grossesse, le diabète pendant la grossesse et le diabète gestationnel qui constitue 75 à 90% des HIP.

- Le diabète préexistant à la grossesse ou pré-gestationnel concerne les femmes qui présentaient déjà soit un diabète de type 1,2 ou tout autre type de diabète avant la survenue de la grossesse.
- Le diabète pendant la grossesse fait référence aux gestantes présentant une hyperglycémie diagnostiquée pour la première fois pendant la grossesse mais dont la valeur correspond aux critères diagnostiques du diabète selon l'OMS chez une non gestante [11].

1.1.2 Diabète gestationnel (DG)

Le diabète gestationnel est défini par l'OMS comme un trouble de la tolérance glucidique conduisant à une hyperglycémie de sévérité variable, débutant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse [2,12].

1.1.3 Diabète sucré

Selon FID, le diabète sucré est l'ensemble des manifestations métaboliques caractérisé par une hyperglycémie chronique lié à un déséquilibre entre la sécrétion d'insuline et ou la sensibilité des cellules à son action [11]. Selon l'Association Américaine de Diabète (ADA) en 2021 [13], on classe les types de diabète comme suit :

- Le diabète de type 1 (DT1) dû à une destruction auto-immune des cellules β, conduisant généralement à un déficit absolu en insuline et comprend aussi le diabète auto-immun de l'adulte.

- Le diabète de type 2 (DT2) plus souvent attribuable à une insulinorésistance accompagnée d'une carence insulinique relative ou à une anomalie de la sécrétion d'insuline associant une insulinorésistance.
- Les types spécifiques de diabète liés à d'autres causes à savoir : le syndrome de diabète monogénique (par exemple le diabète néonatal, le diabète de maturité du Jeune (MODY)) ; les pathologies du pancréas exocrine (la pancréatite, la mucoviscidose) ; le diabète induit par la prise de médicaments ou par les substances chimiques (les glucocorticoïdes, un traitement anti VIH/SIDA ou après une transplantation d'organes).
- Le diabète gestationnel qui apparait généralement au 2ème ou 3ème trimestre de grossesse. Le diagnostic peut être fait également au premier trimestre de grossesse [7,14].

1.2 Epidémiologie du diabète gestationnel

Selon la FID, 21 millions des naissances en 2021 étaient sujettes à une HIP soit environ 16,7% des naissances mondiales. 80,3% de ces HIP sont dues à un DG soit 13,41%. La prévalence de l'HIP rapportée à l'âge des gestantes, soit celles âgées de 20 à 49 ans varie en fonction des régions. Les taux les plus élevés s'observaient en Asie du Sud Est et en Amérique du Nord respectivement à 28% et 20,7%. Le plus faible taux enregistré est de 8,6% au Moyen-Orient et en Afrique du Nord. En Europe, le taux est de 12,2%. En Afrique sub-Saharienne, la prévalence de l'HIP était de 11,4% en 2021 suivant les mêmes critères [2,11].

On constate une augmentation importante de l'incidence du DG au cours des 40 dernières années. En effet, selon la FID, en 1988, la prévalence du DG était de 7,5% des grossesses au plan mondial avec 12,5% des cas retrouvés en Afrique sub-Saharienne [15].

Au Bénin en particulier, on assiste à cette même évolution au cours des 30 dernières années, la prévalence du DG ayant doublé. Ainsi suivant les données

enregistrées dans les hôpitaux de référence du Sud-Bénin, elle était de 3,2% en 1988 selon Honliasso et al puis de 6,5% en 2013 selon Dossou et al. Et en 2017, selon une étude réalisée par Ogoudjobi et al dans la Maternité du CHUD-OP, la prévalence du DG est de 7,5% [3,4,16].

Cette augmentation de la prévalence du DG sur le plan mondial mais aussi en Afrique et au Bénin est multi causale et pourrait s'expliquer par l'augmentation de l'incidence des facteurs de risque comme l'obésité, le surpoids, le manque d'activité physique et le changement des habitudes alimentaires. De plus, la modification des méthodes de diagnostic du DG, par l'adoption de la méthode One-Step selon l'IADPSG a permis de diagnostiquer plus de cas de DG au cours des dernières décennies augmentant ainsi la prévalence de la maladie. On observe également que la majorité des cas de DG ou d'HIP (87.5%) surviennent dans les pays en voie de développement à moyens et à faibles revenus, où l'accès à une prise en charge anténatale est limitée [2,11,17,18].

1.3 Rappels anatomiques

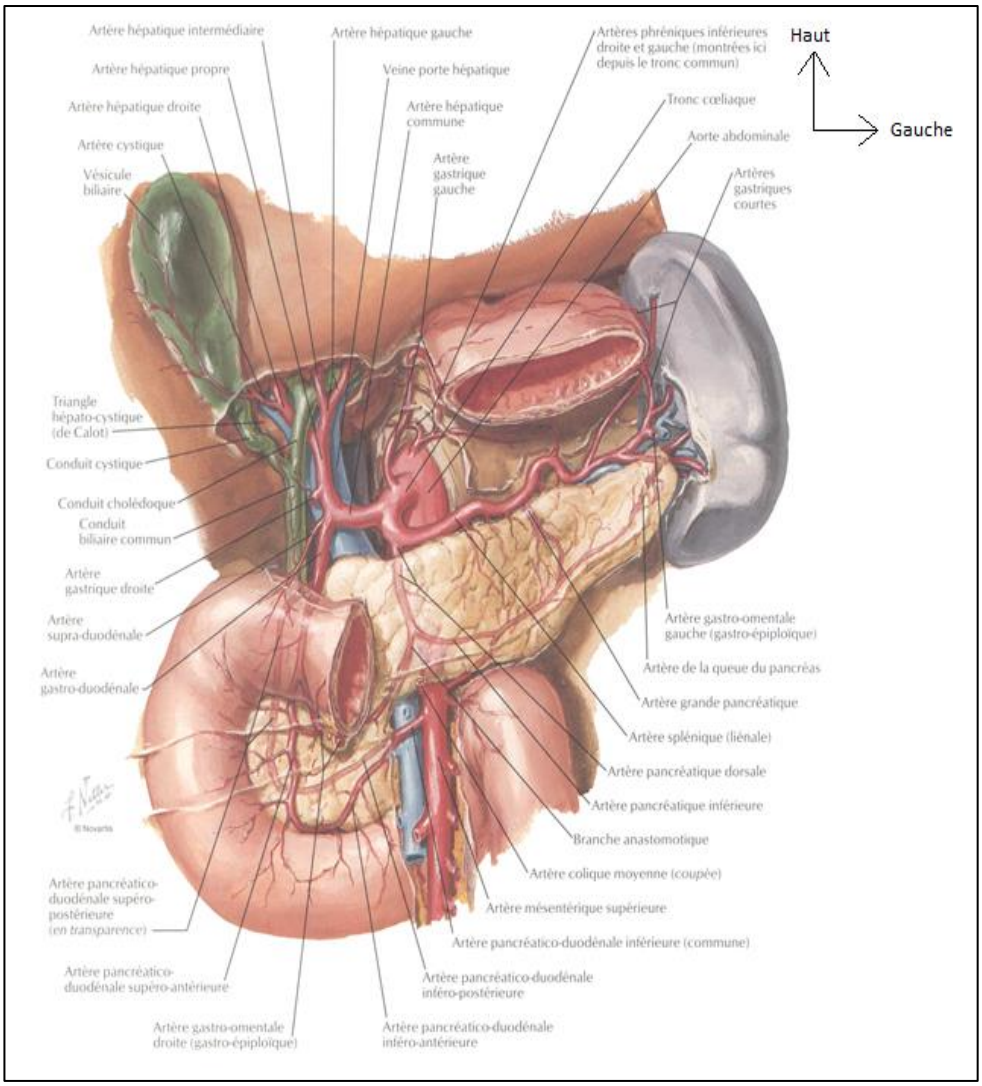
1.3.1 Pancréas endocrine

Le pancréas est un organe impair, de couleur blanc rosé, de consistance ferme et d'aspect granuleux, situé dans la région épigastrique en avant des vertèbres lombaires L1 et L2, entre le duodénum, la rate et l'estomac en avant. Il est presque horizontal, se dirige légèrement en haut et à gauche en s'incurvant contre la saillie de la colonne lombaire. Le pancréas est divisé en 4 parties :

- Une volumineuse tête, située sous le foie et bordée par le duodénum auquel elle adhère intimement et est traversée par le conduit cholédoque qui conduit la bile du foie au duodénum.
- Un col ou isthme, étroit est la partie médiane du pancréas
- Un corps, s'étendant obliquement vers la gauche et le haut de l'abdomen en avant du rein gauche et de la glande surrénale.

- Une queue, qui est située à proximité immédiate de la rate et ses vaisseaux.

Il mesure environ 15 cm de long, sa hauteur est de 7 cm au niveau de la tête, de 2 à 3 cm au niveau du col et 4 cm au niveau du corps. Son épaisseur est de 2 cm en général et de 1 cm au niveau du col et son poids est de 80 grammes environ. Le pancréas est traversé par les canaux pancréatiques principal et secondaire qui collectent le suc pancréatique secrété dans les acini pancréatiques pour les déverser au niveau du duodénum. Le canal pancréatique principal s'abouche au niveau du duodénum par l'ampoule de Vater dont l'ouverture est contrôlée par le sphincter d'Oddi. Le canal pancréatique secondaire quant à lui débouche dans le duodénum 2,5 cm au-dessus de l'ampoule de Vater. La vascularisation artérielle du pancréas est assurée par les artères gastro-duodénale, mésentérique supérieur et splénique tandis que la vascularisation veineuse est assurée principalement par les veines pancréatico-duodénales supérieure et inférieure qui elles se déversent dans la veine splénique. Cette dernière se draine à son tour dans la veine porte hépatique. Le drainage lymphatique se fait vers les lympho-nœuds spléniques, pancréatiques supérieur et inférieur, retro-pyloriques et pancréatico-duodénaux. Le pancréas est innervé par les fibres sympathiques, parasympathiques et sensitives viscérales des plexus cœliaques et mésentériques supérieurs [19–22].



<u>Figure 1</u>: Schéma montrant l'anatomie du pancréas et sa vascularisation artérielle [19]

Le parenchyme du pancréas est constitué de l'association des tissus glandulaires exocrine et endocrine indépendant l'un de l'autre.

Le pancréas endocrine présente l'aspect d'une glande séreuse composée de nombreux îlots dits de Langerhans répartis au niveau du corps et de la queue (environ 1 à 2 millions répartis dans toute la glande), s'organisant chacun autour de capillaires fenêtrés. Les îlots de Langerhans déversent dans le sang des hormones qui contrôlent le métabolisme glucidique.

L'immunohistochimie a permis d'identifier 04 principaux types cellulaires avec chacun une production hormonale spécifique. On distingue :

- Les cellules α ou A1 qui produisent le glucagon, hormone anti-hypoglycémiante et sont localisées à la périphérie des îlots de Langerhans ;
- Les cellules β qui produisent l'insuline, hormone anti-hyperglycémiante et sont situées au centre ;
- Les cellules D ou A2 qui produisent la somatostatine, hormone qui inhibe la sécrétion de l'insuline et du glucagon mais également la gastrine ;
- Les cellules F ou PP qui produisent le polypeptide pancréatique qui inhibe la sécrétion des enzymes pancréatiques[19,21,23].

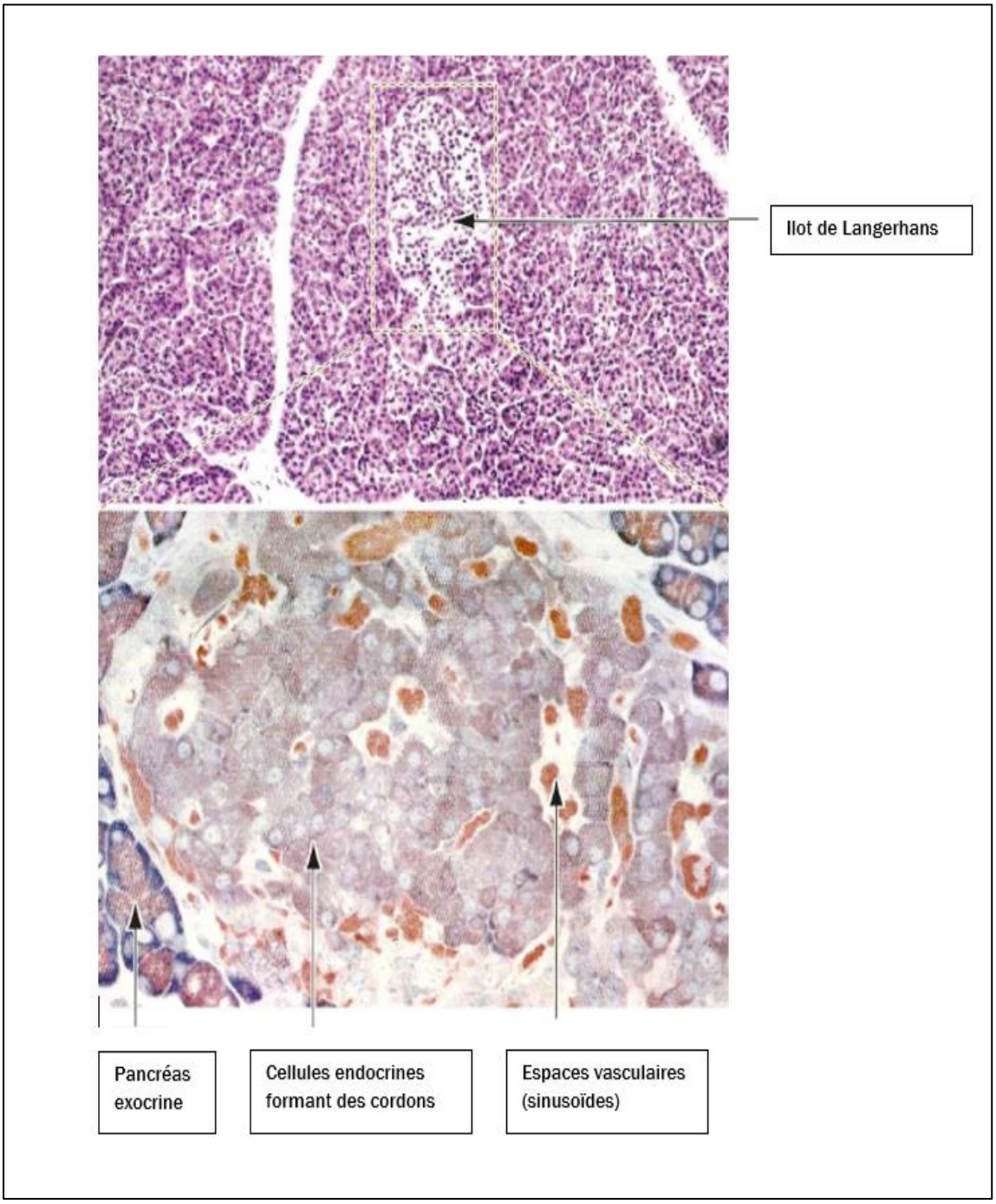


Figure 2 : Schéma représentant les différents éléments d'une coupe histologique du pancréas endocrine [24]

1.3.2 Tissu adipeux

Le tissu adipeux est un tissu conjonctif mou spécialisé constitué essentiellement des adipocytes. Le tissu adipeux est composé à 90% des

adipocytes mais aussi d'une fraction vasculaire stromale comprenant les cellules sanguines, les cellules endothéliales, les péricytes et des précurseurs de cellules adipeuses. Les cellules adipeuses sont maintenues entre elles par les fibres réticulaires, les regroupant en masses lobulaires délimitées par des septa fibreux et entourés d'un riche réseau de capillaires. On distingue 3 types histologiques de tissu adipeux : le tissu adipeux blanc, le tissu adipeux brun et le tissu adipeux beige[25–27].

1.3.2.1 Tissu adipeux blanc

Le tissu adipeux blanc est aujourd'hui connu comme le plus vaste organe endocrinien de l'organisme et encore plus chez les sujets en surpoids ou obèses. Contrairement aux autres organes, il est disséminé partout dans l'organisme et constitue environ 94% de la masse adipeuse. On retrouve trois grandes localisations pour le tissu adipeux blanc : en intraabdominal, en subcutanée et les localisations ectopiques. Le tissu adipeux blanc localisé en intraabdominal encore appelé le tissu adipeux viscéral est retrouvé au niveau de l'omentum, du mésentère et en rétropéritoine. Le tissu adipeux subcutané est généralement retrouvé dans les fesses, les cuisses, les seins chez les femmes, tandis que chez les hommes, il est plus présent au niveau du cou, des régions deltoïdienne, lombosacrée et au niveau des triceps. Il existe une très grande association entre les facteurs de risque cardio-métaboliques ou évènements cardiovasculaires et la graisse viscérale plutôt que la graisse subcutanée. Les localisations ectopiques sont entre autres : péricardique, périvasculaire, périarticulaire, rétro orbitaire, intramusculaire, faciale et la moëlle osseuse. Cette distribution varie avec l'âge et ainsi plus le sujet vieillit, plus on observe une augmentation de la masse adipeuse intraabdominale et une diminution de celle subcutanée. Le tissu adipeux blanc a plusieurs rôles :

- le stockage énergétique ;
- l'isolation et la protection de certains organes vitaux ;
- la synthèse des triglycérides, l'absorption de glucose ;

- la lipolyse et la lipogenèse ;
- un important rôle endocrinien par la synthèse et la sécrétion de nombreux facteurs protéiques et lipidiques nommés adipokines aux propriétés autocrine, paracrine et endocrine. Parmi ces adipokines, on retrouve la leptine et l'adiponectine. La cellule adipocytaire du tissu adipeux blanc présente un cytoplasme presque totalement occupé par une grosse vacuole lipidique. Le reste du cytoplasme contient l'appareil de Golgi, le réticulum endoplasmique granuleux, les ribosomes et les lysosomes [25,26,28–30].

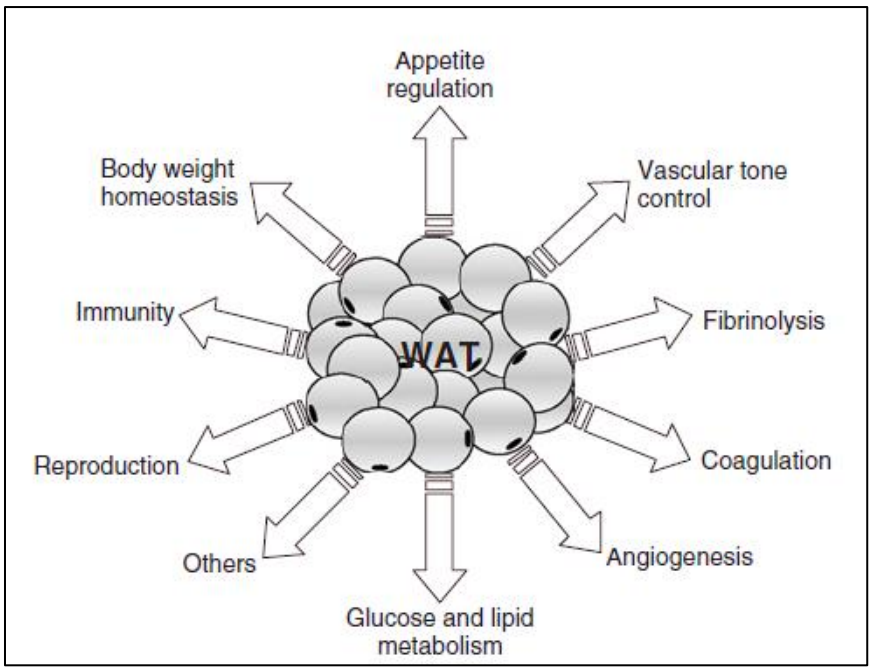


Figure 3 : Fonctions endocrines du tissu adipeux blanc [26]

Les besoins liés à la grossesse entrainent de nombreux remaniements au niveau du tissu adipeux blanc particulièrement au niveau du tissu adipeux viscéral qui subit les modifications les plus importantes (hyperplasie et hypertrophie rapides). Tandis que le tissu adipeux subcutané s'hypertrophiera surtout en région glutéale [31].

1.3.2.2 Tissu adipeux brun

Les premières hypothèses sur l'évolution du tissu adipeux brun faisaient part d'une tendance à la disparition du tissu avec l'âge, mais de récentes études montrent que la masse du tissu adipeux brun augmenterait avec l'âge chez les enfants et diminuerait progressivement chez les adultes. Il constitue entre 2 à 5% de la masse adipeuse en général. Le tissu adipeux brun est retrouvé chez les fœtus et les nouveau-nés au niveau axillaire, cervical, périrénal et des glandes surrénales. Chez l'adulte sain, il est surtout retrouvé au niveau de la région supraclaviculaire surtout chez les personnes exposées au froid, puis en région paracervicale et paravertébrale. L'activité du tissu adipeux brun varie également en fonction de l'âge. Ainsi l'activité du tissu adipeux brun diminuerait avec l'âge et se traduit par l'accumulation progressive des lipides et une diminution de l'expression du Mitochondrial Uncoupling Protein 1 (UCP1). On observe également un dimorphisme sexuel dans l'activité et la densité du tissu adipeux brun. Les études menées sur le sujet, montraient que l'activité du tissu était plus élevée chez les femmes et que cette différence d'activité entre les hommes et les femmes disparaîtrait quand les femmes devenaient ménopausées.

Le rôle du tissu adipeux brun est d'assurer la thermogenèse à partir de l'oxydation des acides gras grâce à l'activité de la protéine UCP1.

Le tissu adipeux brun est caractérisé par la présence dans le cytoplasme des adipocytes de multiples vacuoles lipidiques, de nombreuses mitochondries et lysosomes expliquant avec le riche réseau vasculaire autour, la couleur du tissu [25,26,30,32].

1.3.2.3 Tissu adipeux beige

L'existence d'un troisième type de tissu adipeux a été suggérée, le tissu adipeux beige. L'activation thermogénique soutenue induite par une exposition prolongée au froid conduirait au « brunissement » du tissu adipeux blanc, avec

l'émergence de cellules adipocytaires brunes dans les dépôts de tissu adipeux blanc.

Le processus serait régulé par des régulateurs transcriptionnels de la différenciation et de la fonction des adipocytes comme le PPARγ (Peroxisome Proliferator Activated Receptor γ) et le C/EBPα (CCAAT/Enhancer-Binding Protein α) et de nombreux facteurs environnementaux tels que l'exposition chronique au froid, l'exercice. Les adipocytes beiges sont plus abondants dans le tissu adipeux blanc inguinal, qui est un dépôt sous-cutané majeur chez les rongeurs. Chez les humains, le tissu adipeux beige a été retrouvé au niveau de la gaine vasculaire du cou.

Ces cellules beiges présentent des profils d'expression génique différents de ceux des adipocytes blancs ou bruns. Fait important, le profil thermogénique des adipocytes beiges est réversible. Lors de l'adaptation au chaud, les anciens adipocytes beiges changent leur morphologie et leur profil d'expression génique en celui d'un adipocyte blanc [26,33–37].

1.4 Adipokines

Le tissu adipeux blanc constitue un important organe endocrinien à travers la synthèse de nombreuses adipokines, qui régulent l'insulino-sensibilité, contrôlent l'apport énergétique ou encore les processus inflammatoires. L'identification de la leptine et de l'adiponectine étaient les premières indications que le tissu adipeux est un organe endocrinien exerçant un contrôle sur l'homéostasie énergétique [25,26].

1.4.1 Leptine

1.4.1.1 Identification

La leptine fut la première adipokine identifiée. Elle a été découverte en 1994 par les chercheurs Friedman et Coleman. Suite à leurs travaux sur 03

groupes de souris (homozygotes *ob/ob* déficient en leptine, homozygotes *db/db* n'exprimant pas les récepteurs de la protéine OB et *type sauvage*), la leptine a été initialement identifiée comme la protéine OB produite par le gène *ob* qui agissait comme une hormone régulant le poids corporel et la prise alimentaire. En administrant dans le cerveau de différentes souris, la protéine OB, les chercheurs montraient son influence sur le comportement alimentaire, suggérant que la protéine OB pourrait agir directement sur les circuits neuronaux hypothalamiques régulant l'alimentation et l'équilibre énergétique. La protéine OB fut nommée « leptine » issu du grec *leptos* signifiant mince [38].

1.4.1.2 Structure

L'expression de la leptine est contrôlée par le gène *ob* située sur le locus 7q32.1 du chromosome 7. Il s'agit d'un gène codant un ARNm de 4,5 pb, composé de 3 exons et 2 introns. La leptine chez l'homme est un polypeptide de 16 kDa constitué de 167 acides aminés et présente 85% de similarité avec son homologue chez la souris OB. La leptine appartient à la famille des cytokines à longues chaînes hélicoïdales plus précisément de la sous-famille des cytokines de l'hormone de croissance à 4 hélices telles que l'hormone de croissance (GH), l'érythropoïétine (EPO) et les interleukines (IL) 2, 3, 4, 5 et 10 [5,39–42].

Il s'agit d'une molécule de 4 hélices α antiparallèles A, B, C et D, connectées par deux longs liens croisés (AB et CD) et une boucle (BC) disposée en un faisceau hélicoïdal torsadé à gauche. Une cinquième petite hélice (hélice E) relie les hélices C et D formant la boucle CD. Le faisceau de quatre hélices prend un pli haut-haut-bas-bas qui forme un emballage à deux couches de paires d'hélices antiparallèles A et D contre B et C. La structure de la leptine révèle de nombreux résidus hydrophobes exposés. Ces résidus sont responsables de l'auto-association et de l'agrégation de la molécule. Certains parmi eux semblent jouer un rôle important dans la liaison au récepteur [41].

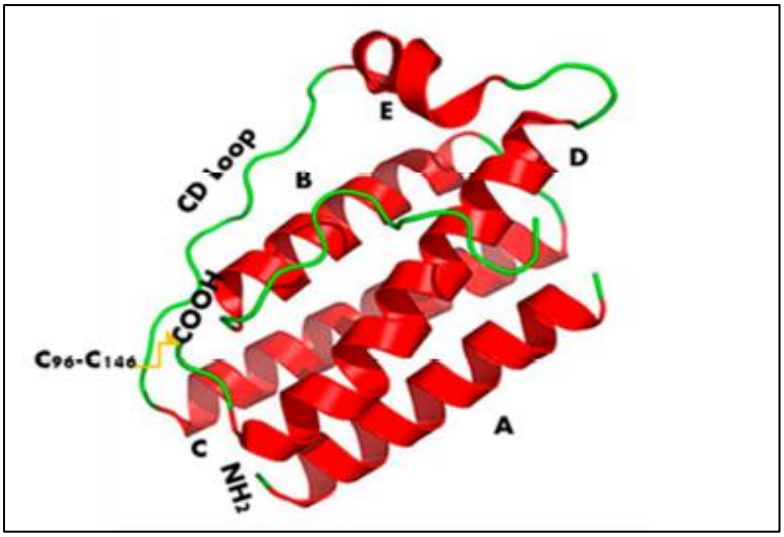


Figure 4 : Structure de la leptine [44]

1.4.1.3 Sécrétion et mécanismes de régulation

- **Sécrétion et variation plasmatique**

La leptine est secrétée principalement au niveau du tissu adipeux, mais il a également été retrouvé au niveau du placenta, des ovaires, de l'épithélium mammaire, de la moelle osseuse et des tissus lymphoïdes. La leptine circulante reflète positivement la proportion du tissu adipeux. L'expression de la leptine et les taux circulants suivent un rythme circadien avec des pics nocturnes. Les taux de leptine sont en moyenne de 31 ng/mL chez les sujets obèses et de 7,5 ng/mL chez les sujets normo-pondérés. La leptine circule dans le plasma sous deux formes à savoir une forme libre et une forme liée à son récepteur soluble (SLR). Il a été démontré que les taux de leptine circulant sous la forme libre variaient en fonction des fluctuations de poids et de masse grasse. Ainsi les taux de récepteurs solubles de la leptine (SLRs) et la fraction de leptine liée aux SLRs augmentaient lors d'une perte de poids et inversement lors d'une prise de poids ou dans un syndrome métabolique [5,29,39,42–44].

Les ARNm de la leptine sont traduits au niveau des ribosomes du réticulum endoplasmique rugueux (RER). La leptine obtenue au niveau du RER est

transférée dans des vésicules recouverts d'une capsule faites des protéines COPII (Coat Protein Complex II) qui elles emprunteront la voie d'exocytose du réticulum endoplasmique vers l'appareil de Golgi. Il a été proposé que la PKD1 (Serine/Threonine Protein Kinase D1) pourrait médier le transport au niveau du réseau transgolgien des vésicules de leptine vers la membrane plasmique [29,45,46].

- **Mécanismes de régulation de la sécrétion**

De nombreuses hormones et facteurs interviendraient dans la synthèse et la sécrétion de la leptine et ils sont répartis suivant leurs effets inhibiteurs et stimulateurs sur la transcription de l'ARNm. L'insuline, la noradrénaline et surtout les glucocorticoïdes de par leur action sur le tissu adipeux sont considérés comme des sécrétagogues de la leptine. On retrouve également la prostaglandine E2 (PGE2) et l'acide arachidonique dans la catégorie des facteurs stimulant la sécrétion de leptine. L'élévation de l'Adénosine Monophosphate cyclique (AMPc) inhibant la libération de leptine, tous les activateurs de l'adénylate cyclase inhibent la sécrétion de la leptine. Une diminution de la leptine s'observe également en cas d'utilisation de la mélatonine et de l'acide valproïque. Parmi les hormones qui réduisent le niveau de leptine sérique, on retrouve la GH, la Thyroid Stimulating Hormone (TSH) et les androgènes. Parmi les facteurs faisant varier la sécrétion, on retrouve l'état nutritionnel. Ainsi le jeûne entraine une baisse des taux circulants de la leptine tandis que l'alimentation ou l'obésité en augmentent les taux. La leptine est plus secrétée par le tissu adipeux sous-cutané et les taux sériques sont plus élevés chez les femmes que chez les hommes [5,29,41,42,47–50].

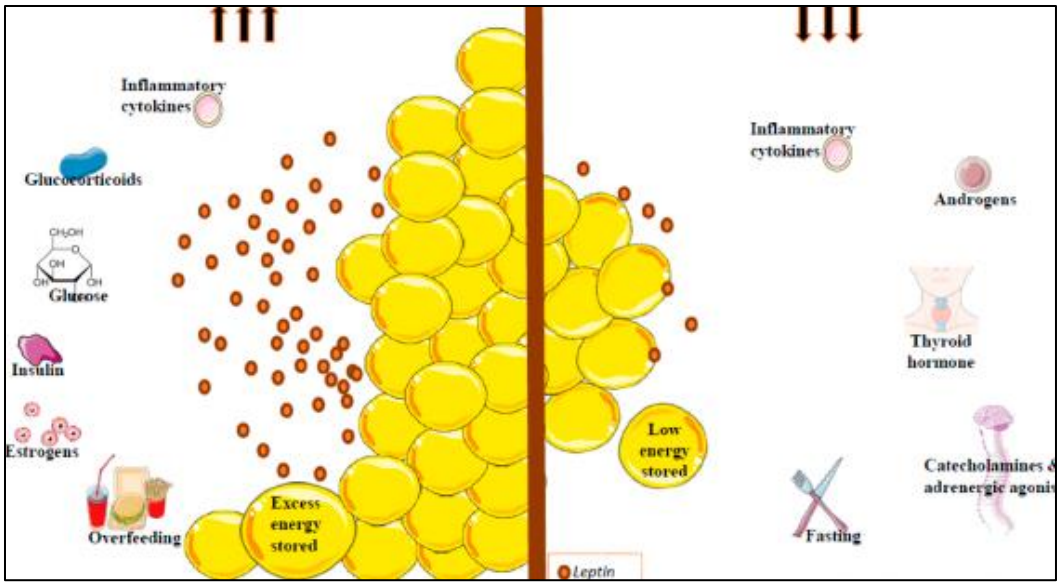


Figure 5 : Facteurs et hormones influençant la sécrétion de la leptine [51]

1.4.1.4 Récepteurs de la leptine

Les récepteurs de la leptine (ObR) sont des récepteurs transmembranaires de la famille des récepteurs des cytokines de classe I encodés par le gène *db*. Ils présentent 03 parties : un domaine de liaison au ligand extracellulaire, un domaine transmembranaire et un domaine intracellulaire de signalisation cytoplasmique. Le domaine extracellulaire du récepteur de la leptine est un domaine non variable constitué de 816 Acides aminés répartis en 6 régions fonctionnelles :

- Un domaine N-terminal (NTD).
- Deux domaines homologues aux récepteurs des cytokines (CRH1 et CRH2) constitués de 4 résidus de cystéine WSXWS (Trp-Ser-X-Trp-Ser), le domaine CRH1 assure une fonction régulatrice tandis que le domaine CRH2 est fondamental pour la liaison de la leptine.
- Un domaine semblable à l'immunoglobuline (IGD-like), indispensable pour le changement de conformation du récepteur sur le ligand.
- Deux domaines de fibronectine de type III proximaux à la membrane (FN III), nécessaires pour l'activation du récepteur.

Le domaine transmembranaire est constitué de 34 acides aminés. Le domaine intracellulaire de signalisation cytoplasmique (un domaine C-terminal) est très variable du fait du nombre d'acides aminés pouvant aller de 32 à 303 acides aminés mais également de la présence des motifs Box 1 et 2 [51–53].

On distingue ainsi 06 isoformes du récepteur de la leptine : ObRa, ObRb, ObRc, ObRd, ObRe, ObRf répartis en 03 groupes : les formes longues (ObRb), courtes (ObRa, ObRc, ObRd, ObRf) et sécrétoires ou solubles (ObRe ou SLR). Seuls 04 récepteurs ont été retrouvés dans l'espèce humaine à savoir les récepteurs ObRb, ObRa, ObRc et ObRe. L'ObRb est l'isoforme le plus important participant à la transduction des signaux intracellulaires. Tous les récepteurs de la leptine possèdent le même domaine extracellulaire, mais diffèrent par les différences de longueur et de constitution du domaine intracellulaire (la forme longue possède un domaine intracellulaire de 303 acides aminés avec trois résidus tyrosine Y985, Y1077 et Y1138 et le motif Box 1 et 2 nécessaires pour la signalisation de la leptine tandis que pour les formes courtes, le nombre d'acides aminés varie entre 32 et 40 acides aminés et ne porte que le motif Box 1). Quant au récepteur soluble ObRe, il ne possède ni domaine transmembranaire ni intracellulaire. Les récepteurs ObRb sont retrouvés surtout au niveau des lobes ventro-médial et latéral de l'hypothalamus impliqués dans la régulation du poids corporel. Au niveau des tissus périphériques, les récepteurs ObRb sont également retrouvés dans le muscle squelettique, le cœur, les glandes surrénales, les reins, les adipocytes, les cellules immunitaires, le foie et les cellules β pancréatiques. Les récepteurs courts de la leptine sont exprimés au niveau du plexus choroïde et les micro-vaisseaux cérébraux qui constituent le fluide sanguin cérébrospinal et les barrières hémato-encéphaliques suggérant un rôle dans la modulation de l'absorption cérébrale de leptine. Le récepteur soluble ObRe obtenu par excrétion

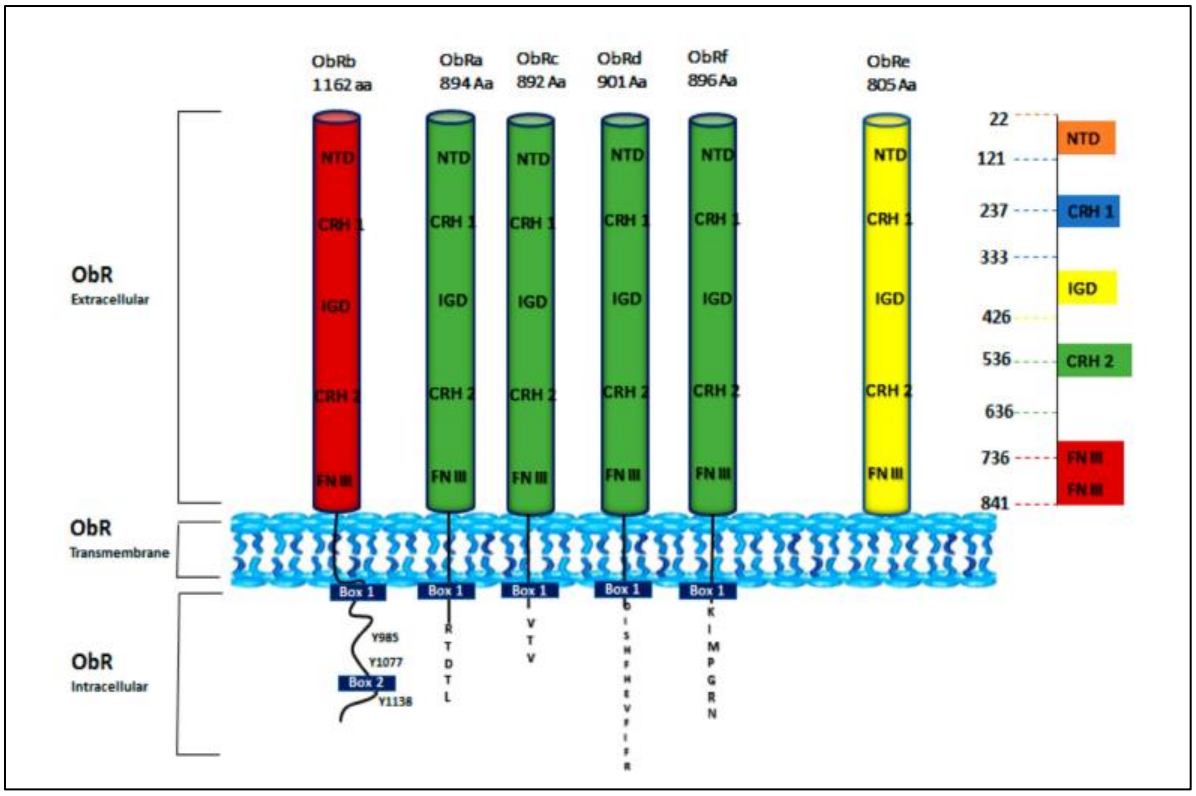


Figure 6 : : Les isoformes du récepteur de la leptine. NTD : domaine N-terminal ; CRH1/2 : Domaines d'homologie des récepteurs de cytokines ; IGD : Domaine immunoglobuline-like ; FN III : Domaines de fibronectine de type III proximaux à la membrane [44].

protéolytique et serait impliqué dans la modulation de l'activité biologique de la leptine [5,41,52].

1.4.1.5 Signalisation cellulaire et effets physiologiques

La leptine assure ses fonctions dans les différents tissus en se liant principalement au récepteur ObRb. Cette liaison déclenche une cascade de signaux intracellulaires dont la principale est la voie de signalisation de type Janus Kinase/Signal Transducer and Activator of Transcription (JAK/STAT). Cette dernière va entraîner l'activation des autres voies de signalisation secondaires comme la voie Insulin Receptor Substrate/Phosphatidylinositol 3-Kinase (IRS/PI3K), Src Homology 2 Domain Containing Phosphatase 2/Mitogen Activated Protein Kinase (SHP2/MAPK) et la voie 5'Adenosine Monophosphate

Activated Protein Kinase/Acetyl-CoA Carboxylase (5'AMPK/ACC) suite à la phosphorylation des résidus de tyrosine (Tyr 985, Tyr 1077 et le Tyr 1138) [5,52].

- **La voie de signalisation de la Janus Activated Kinase**

La Tyr 1138 phosphorylé se lie au domaine SH2 (Src Homology 2) de la protéine STAT3 permettant à la protéine STAT3 phosphorylée d'entrer dans le noyau et de réguler la transcription de leurs gènes cibles y compris le SOCS3 (Suppressor of cytokine signaling 3). Par contre la phosphorylation de la Tyr 1077 sur le site d'amarrage pour le SH2 active STAT5. Les voies JAK/STAT3/5 sembleraient jouer un rôle clé dans l'homéostasie énergétique et la fonction neuroendocrinienne de la leptine [54,55].

- **La voie de signalisation du Mitogen Activated Protein Kinase**

La leptine régule également la voie de signalisation MAPK via la phosphorylation de la tyrosine associée à l'activation du récepteur JAK2, ou indépendamment de la phosphorylation du récepteur. La phosphorylation de Tyr985 active la signalisation liée à la protéine tyrosine phosphatase 2 (SHP2) contenant SH2, conduisant à l'activation de la voie de signalisation ERK (Extracellular Signal Regulated Kinase) via la liaison au Growth Factor Receptor Bound Protein 2 (GRB-2), qui à son tour, contrôle l'expression de gènes cibles spécifiques, fondamentaux dans la prolifération et la différenciation cellulaire. La voie SHP2/ERK, activée par la Tyr985 phosphorylée, contrôle également la fonction anti-obésité de la leptine. La compétitivité entre les protéines SOCS3 et SHP2 pour la Tyr 985 réduirait progressivement la signalisation de la leptine par la voie SHP2/ERK. Conformément à cette hypothèse, il a été rapporté que le remplacement de la Tyr985 par la phénylalanine (Phe) favorise la résistance à la leptine induite par l'alimentation et l'obésité [56,57].

- **La voie de signalisation du Phosphatidylinositol 3 Kinase**

La leptine favorise également l'activation des voies de la phosphatidylinositol 3 kinase (PI3K) via la phosphorylation du substrat du récepteur de l'insuline (IRS). La leptine agit à travers certains substrats des récepteurs de l'insuline (IRS) qui, après phosphorylation, induisent l'activation de PI3K, indiquant une interdépendance directe et importante entre les voies de signalisation de l'insuline et de la leptine. Les produits de la PI3K activent la protéine kinase B ou Akt (PKB) jouant un rôle crucial dans de nombreux processus cellulaires, tels que le métabolisme des glucides [54,56,58].

- **La voie de signalisation de l'Adenosine Monophosphate Kinase**

La leptine améliore également l'absorption et le métabolisme du glucose en activant la protéine kinase activée par la 5′-AMP (AMPK), une enzyme qui contrôle l'état énergétique cellulaire. La leptine, en activant l'AMPK et en bloquant l'activité de l'Acétyl-CoA carboxylase (ACC), stimule l'oxydation des acides gras, protégeant ainsi le tissu non adipeux contre la lipotoxicité [52].

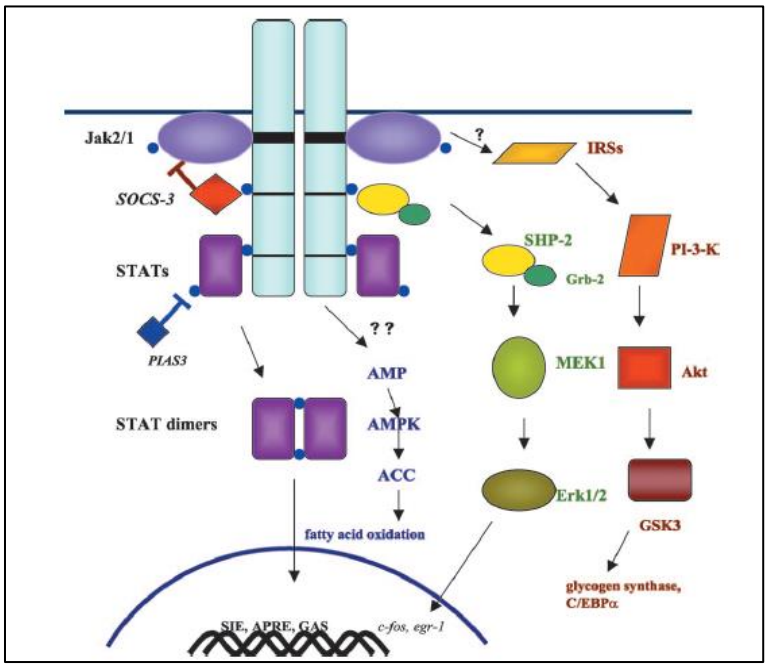


Figure 7 : Voies de signalisation de la leptine [58].

1.4.2 Adiponectine

1.4.2.1 Identification

L'adiponectine a été décrite pour la première fois en 1995 par Scherer et al et plusieurs équipes de chercheurs jusqu'en 1996. Ainsi chez les souris, l'adiponectine a été identifié comme : Adipocyte Complement Related Protein of 30 kDa (Acrp30) par rapport à son poids et AdipoQ par rapport à sa spécificité et sa grande expression dans le tissu adipeux. Chez l'homme, elle a été décrite comme la Gelatin Binding Protein 28 (GBP28) et Adiposity Most Abundant Transcript Gene 1 (apM1) [5,28,59].

1.4.2.2 Structure

L'adiponectine est assimilée à la protéine C1q du complément. Son expression est régulée par le gène ADIPOQ localisé sur le chromosome humain 3 précisément au niveau du locus 3q27 constitué de 3 exons et 2 introns de 16 pb environ. Seuls deux exons sont traduits en une protéine monomérique de 244 acides aminés (AA) et 28 kDa chez l'homme. Cette protéine monomérique est constituée de 4 domaines :

- un domaine N-terminal avec une séquence signal ;
- une région variable sans spécificité ;
- un domaine de type collagen-like ;
- un domaine globulaire carboxy-terminal C1q-like [28,59,60].

1.4.2.3 Sécrétion et mécanismes de régulation

- **Sécrétion et variation plasmatique**

L'adiponectine représente 0,01% des protéines plasmatiques et constitue la protéine la plus exprimée au niveau du tissu adipeux blanc. De récentes études identifient d'autres sites de production de l'adiponectine à savoir : les cardiomyocytes, les cellules musculaires squelettiques, ostéoblastes, cellules endothéliales, la glande pituitaire et le placenta pendant la grossesse. Sa sécrétion est inversement proportionnelle à l'indice de masse corporelle (IMC). Les taux

d'adiponectine peuvent varier de 2 à 30 µg/mL dans le sérum humain, les femmes présentant les valeurs les plus élevées. La sécrétion d'adiponectine est diurne et pulsatile avec un pic matinal et une chute du taux la nuit [28,61,62].

La stimulation de l'expression du gène de l'adiponectine induit l'augmentation du taux d'ARNm. Ce dernier sera traduit au niveau des ribosomes du réticulum endoplasmique rugueux (RER) où se dérouleront des réactions d'hydroxylation et glycation des résidus de lysine et proline au niveau des domaines N-terminal et collagen-like permettant d'obtenir les différentes formes multimériques de l'adiponectine. Ces réactions font intervenir les protéines chaperonnes comme la protéine Erp44 (Endoplasmic Reticulum Resident Protein 44) inhibant le relargage des oligomères et la protéine d'oxydoréduction ERO1-Lα (Endoplasmic Reticulum Oxydoreductase 1 Like Alpha) facilitant le relargage des oligomères de haut poids moléculaires. L'adiponectine obtenue au niveau du RER est transférée dans des vésicules formées à partir des protéines GGA (Golgi-localized Gamma Adaptin Ear Containing ADP Ribosylation Factor-binding Protein 1) du réseau transgolgien qui participent au transport vers les endosomes.

Dans le plasma humain, l'adiponectine totale se présente sous 3 formes oligomériques. On distingue alors les adiponectines de bas poids moléculaire (LMW), de poids moléculaire moyen (MMW) et celles de haut poids moléculaire (HMW). La forme de haut poids moléculaire est la plus répandue et la plus active dans le sérum humain (Figure 4). En dehors des oligomères de l'adiponectine retrouvés dans le plasma humain, il existe également l'adiponectine globulaire. Elle est obtenue par clivage protéolytique des formes multimériques au niveau des domaines globulaires C1q-like. Cette forme représente moins de 1% de la concentration plasmatique des formes multimériques ou totales.

L'adiponectine est éliminée au niveau hépatique principalement mais aussi au niveau des reins et sa demi-vie est d'environ 1 heure et demi [28,29,46,60,63].

- **Mécanismes de régulation de la sécrétion de l'adiponectine**

La synthèse de l'adiponectine est régulée par différents hormones. L'insuline et l'IGF-1 (Insulin-like Growth Factor 1) stimulent l'expression du gène de l'adiponectine, tandis que les glucocorticoïdes l'inhibent. La stimulation des adipocytes par l'insuline entrainerait l'activation de la voie du PI3K induisant par la suite un recyclage des membranes endosomales, permettant la sécrétion plasmatique de l'adiponectine.

Les variations de la concentration plasmatique d'adiponectine sont également influencées par d'autres facteurs. Elles sont influencées par le statut nutritionnel. En effet, l'adiponectinémie est influencée par les habitudes alimentaires et la part des produits et nutriments dans l'alimentation. Les habitudes alimentaires bénéfiques sont : le régime méditerranéen, le régime Dietary Approach to Stop Hypertension (DASH), le régime à base de produits végétaux et le régime à valeur énergétique réduite ; du fait de leurs compositions riches en oméga 3, en fibres, en vitamines et en polyphénols et de l'action synergique de ces composants bioactifs. Les produits contenant des acides gras saturés, des monosaccharides, des disaccharides, ainsi qu'une alimentation faite de viande rouge et avec un index glycémique élevé induisent une diminution des taux d'adiponectine.

L'adiponectinémie est négativement influencée par les états d'insulinorésistance (diabète sucré/diabète gestationnel), aux maladies cardiovasculaires, l'hypertension et le syndrome métabolique [28,46,64–72].

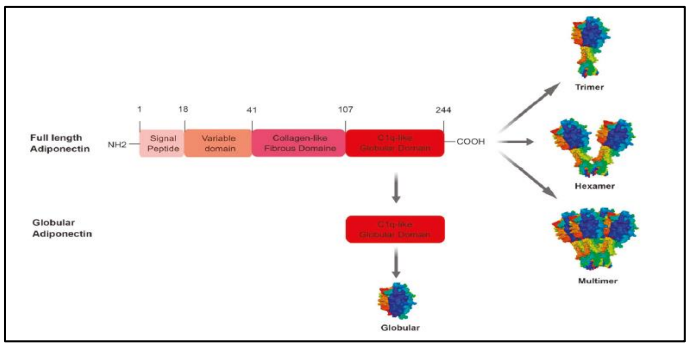


Figure 8 : Différents oligomères de l'adiponectine [74]

1.4.2.4 Récepteurs de l'adiponectine

On distingue deux principaux récepteurs pour l'adiponectine à savoir les récepteurs AdipoR1 et AdipoR2 et une protéine de liaison membranaire, la T-cadhérine [28,60,71].

- **AdipoR1 et AdipoR2**

Les récepteurs de l'adiponectine (AdipoR) 1 et 2 appartiennent à la classe I de la famille des récepteurs du gène AdipoQ et la progestine (PAQR). Ils sont codés respectivement par les gènes 1p36.13-q4 et 12p13.31. L'AdipoR1 est une protéine de 42 kDa composée de 375 acides aminés tandis que l'AdipoR2 a un poids moléculaire de 43 kDa et est constituée de 386 acides aminés. Sur le plan de la structure et de la fonction ce sont des récepteurs avec 7 domaines transmembranaires et un domaine N-terminal interne et un domaine C-terminal externe ce qui les différencient des récepteurs de la famille des récepteurs couplés à la protéine G (GPCR). Le domaine N-terminal est spécifique pour chacun des récepteurs. L'AdipoR1 est ubiquitaire, mais est abondamment exprimé dans le muscle squelettique. Il présente une forte affinité pour l'adiponectine globulaire. Tandis que l'AdipoR2 est plus répandue au niveau du foie et également dans le tissu adipeux blanc et le système cardiovasculaire. Il présente une plus grande affinité pour l'adiponectine totale (toutes les formes multimériques) [28,60,61,71].

- **T-cadhérine**

Elle est plus considérée comme une protéine de liaison membranaire qu'un véritable récepteur de l'adiponectine. Elle est constituée d'une unique molécule de cadhérine reliée à la cellule par une attache au glycosylphosphatidylinositol. Elle est fortement exprimée au niveau de l'endothélium vasculaire et le muscle lisse. La T-cadhérine présente une forte affinité pour l'adiponectine de haut poids moléculaire. Son activité permet l'activation des fonctions cardioprotectrices de l'adiponectine [28,60,71].

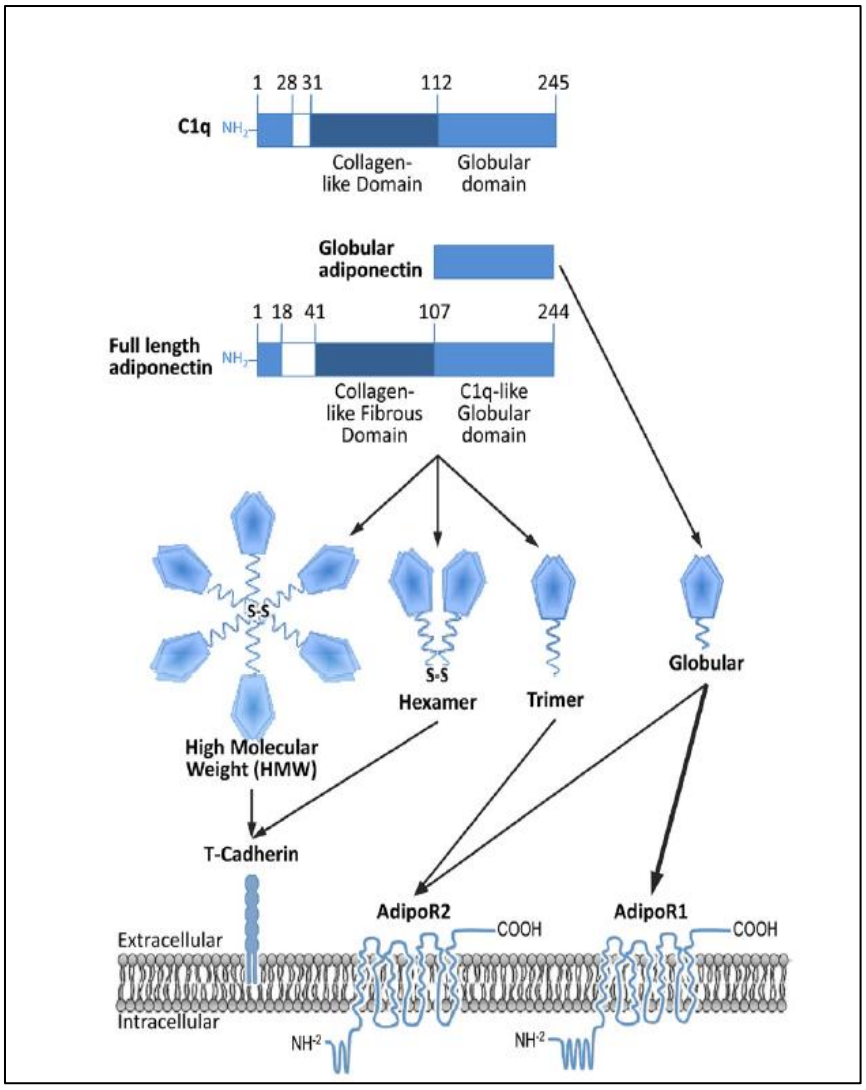


Figure 9 : Adiponectine, sa structure, ses différentes formes et ses récepteurs [61].

1.4.2.5 Signalisation cellulaire et effets physiologiques

La signalisation cellulaire de l'adiponectine par ses récepteurs AdipoR est médiée par leurs interactions avec deux protéines d'adaptation APPL1 et APPL2 (Adaptor Protein Containing Pleckstrin Homology Domain Phosphotyrosin Binding Domain and Leucine Zipper Motif 1 et 2). La liaison Adiponectine-AdipoR1/R2 entraîne l'activité de APPL1 avec de nombreux évènements de signalisation associés aux fonctions de l'adiponectine. L'inhibition des récepteurs AdipoR1/R2 entraîne la liaison de l'APPL2 à l'APPL1

ce qui inhibe alors l'activité de ce dernier et l'activation des voies de signalisation [28,60,73–76].

La fixation de l'adiponectine à ses récepteurs active plusieurs voies de signalisation à savoir : les voies de l'AMPK et du p38 Mitogen-Activated Protein Kinase (p38 MAPK) par fixation à son récepteur AdipoR1, du Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α (PPARα) par fixation à son récepteur AdipoR2. L'activation de ces différentes voies de signalisation par l'adiponectine, potentialiseraient les effets insulino-sensibilisants de l'insuline dans les différents organes intervenant dans le métabolisme glucidique, lipidique et protéique [73].

- **Voie de signalisation de l'Adenosine Monophosphate Activated Protein Kinase**

La liaison de l'adiponectine à son récepteur AdipoR1 entraînerait l'activation de l'AMPK par phosphorylation de la thréonine 172 dans une sous-unité α. L'activation de l'AMPK entrainera différentes cascades de réaction selon le tissu. Dans le muscle squelettique et le foie, l'AMPK activée :

- Inhiberait l'Acetyl Coenzyme A Carboxylase (ACC), ce qui aboutira à la diminution de la concentration cytosolique du Malonyl Coenzyme A et par conséquent à une augmentation de la concentration cytoplasmique de la Carnitine Palmitoyltransferase 1 (CPT 1). Cette dernière va favoriser l'importation des acides gras libres dans les mitochondries pour la β-oxydation et la diminution des triglycérides.
- Améliorerait la translocation membranaire des GLUT 4 et donc augmenterait l'absorption du glucose dans les cellules musculaires.
- Réduirait l'expression du Glucose-6-Phosphatase (G6P) et du Phosphoenolpyruvate Carboxykinase 1 (PCK 1), enzymes clés de la néoglucogenèse hépatique [61].

L'activation de la voie de l'AMPK potentialiserait directement la sensibilisation hépatique à l'insuline par activation de la voie Liver Kinase B1/Adenosine Monophosphate Activated Protein Kinase/Tuberous Sclerosis Complex

Subunit1/2 (LKB1/AMPK/TSC1/2) qui inhiberait les effets inhibiteurs du complexe Mammalian Target Of Rapamycin/Ribosomal Protein S6 Kinase β1 (mTOR/p70 S6K) [77].

- **Voie de signalisation du Peroxisome Proliferator Activated Receptor α**

L'activité du PPAR α induite par l'adiponectine selon plusieurs auteurs serait tissu dépendant. En effet au niveau des cellules musculaires, l'activation du PPAR α résulterait de l'activation séquentielle du p38 MAPK par l'AMPK suite à la liaison de l'adiponectine à son récepteur AdipoR1. Par contre, au niveau du foie et du placenta, l'activité du PPAR α serait médiée par la liaison de l'adiponectine à son récepteur AdipoR2 [61,71,73,78].

Dans le muscle squelettique, l'adiponectine augmente l'expression et l'activité du PPAR α, ce dernier régule l'activité de l'Acetyl-Coenzyme A (ACO) et des protéines découplantes (UCPs). De ce fait, le PPAR α augmente l'oxydation des acides gras et la dépense énergétique [77,79]. Cette activité sur le métabolisme lipidique potentialiserait la sensibilité cellulaire à l'insuline. En effet, il a été démontré que l'élévation des triglycérides interférerait avec l'activation du PI3K stimulée par l'insuline et par conséquent avec l'absorption cellulaire du glucose suite à la translocation du GLUT4 ce qui induirait une insulinorésistance. Par conséquent, la diminution des triglycérides dans le muscle contribuerait à améliorer la transduction du signal de l'insuline, par augmentation du taux de phosphorylation des résidus de tyrosine du récepteur de l'insuline (IR) et des substrats du récepteur de l'insuline (IRS-1) et de la Protéine Kinase B (PKB) ou Akt kinase [77,80].

Au niveau du foie, l'adiponectine agit en régulant l'expression des gènes cibles du PPAR α comme le Cluster of Differenciation 36 (CD36) et l'ACO, responsables de l'absorption et du métabolisme des acides gras. Outre son action sur le métabolisme lipidique, l'activation de la voie du PPAR α augmenterait

l'absorption hépatique de glucose par amélioration de la sensibilité hépatique à l'insuline [77,80].

Au niveau du placenta, l'adiponectine se lierait à son récepteur AdipoR2/APPL1 pour activer la protéine PPAR α ce qui conduirait à la transcription des gènes assurant la biosynthèse des céramides. Ceci entraînerait l'inhibition de la signalisation du IRS-1 et de la Protéine Kinase B, responsable de la baisse de la sensibilité placentaire à l'action de l'insuline et l'activité du Système A et de son rôle dans le transport placentaire des acides aminés [73].

- **Voie de signalisation du p38 Mitogen-Activated Protein Kinase**

La liaison de l'adiponectine à son récepteur AdipoR1 induit l'activation d'une autre voie de signalisation, celle de la protéine p38 MAPK par la formation d'un complexe multiprotéique. La liaison AdipoR1-APPL1 servira de protéine d'échafaudage pour former avec les protéines Transforming Growth Factor-β Activated Kinase 1 (TAK 1) et Mitogen Activated Protein Kinase Kinase 3 (MKK 3) ledit complexe. Le complexe AdipoR1-APPL1-TAK1-MKK3 pourrait médier l'activation du p38 MAPK.

L'activation de la voie du p38 MAPK serait impliquée dans les mécanismes d'oxydation des acides gras et de l'absorption du glucose [74,81,82].

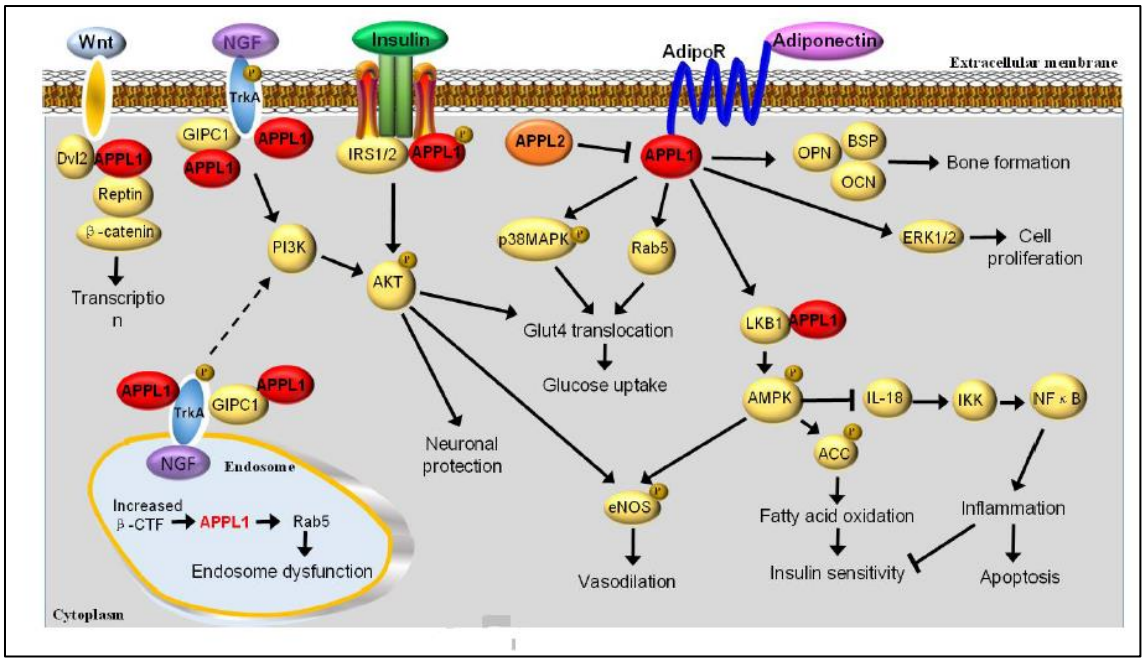


Figure 10 : Voies de signalisation cellulaire de l'adiponectine [77]

1.5 Etiopathogénie du diabète gestationnel

La grossesse se présente comme une situation d'accélération métabolique avec une première phase anabolique, puis une deuxième phase catabolique dont la finalité est d'assurer le flux énergétique nécessaire à la croissance du fœtus. Au cours de la grossesse normale, il existe une insulinorésistance physiologique, progressive et réversible associée à un hyperinsulinisme réactionnel. Au cours du diabète gestationnel, on a cette même situation d'insulinorésistance. Par contre, l'élément prédominant est une diminution de l'insulinosécrétion avec comme finalité, une anomalie de la tolérance glucidique. Les mécanismes précis expliquant ces anomalies physiologiques au cours de la grossesse normale et pathologique au cours du diabète gestationnel sont multifactoriels [83].

1.5.1 Facteurs de risques de survenue du diabète gestationnel

Plusieurs facteurs de risque du DG émergent régulièrement malgré les différences observées dans la réalisation des études effectuées sur lesdits facteurs de risque. Ils comprennent :

- l'obésité ou le surpoids ;
- l'âge maternel avancé ;
- les antécédents familiaux et personnels de DG ;
- la prise de poids gestationnelle excessive ;
- l'origine ethnique ;
- les polymorphismes génétiques ;
- l'environnement intra-utérin (poids de naissance faible ou élevé) ;
- les autres maladies de résistance à l'insuline, telles que le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) ;
- le mode d'alimentation occidental.

Chacun de ces facteurs de risque est directement ou indirectement associé à une altération de la fonction cellulaire et/ou de la sensibilité à l'insuline. Par exemple, le surpoids et l'obésité sont intrinsèquement liés à un apport calorique prolongé et excessif, qui submerge la production d'insuline des cellules β et les voies de signalisation de l'insuline. Indépendamment de l'indice de masse corporelle (IMC) et de l'apport calorique global, l'alimentation et la nutrition sont associées au DG.

Les poids faibles et élevés à la naissance sont des facteurs de risque probables de DG en raison de leur association avec la résistance à l'insuline. L'insuffisance pondérale à la naissance est souvent le résultat d'une dénutrition dans l'utérus, soit en raison d'une dénutrition maternelle, soit d'une insuffisance placentaire. On pense que le fœtus compense la dénutrition dans l'utérus en modifiant de manière épigénétique l'expression des gènes impliqués dans le stockage des graisses, l'utilisation de l'énergie et la régulation de l'appétit. De plus, des études animales suggèrent que la dénutrition in utero est associée à un nombre

réduit de cellules. Ces altérations persistent après la naissance, phénomène appelé « programmation développementale ». Bien que potentiellement bénéfique en période de famine, une inadéquation entre l'état nutritionnel dans l'utérus et l'état nutritionnel une fois né peut contribuer au développement de l'obésité et des maladies métaboliques. À l'autre extrémité du spectre, la surnutrition dans l'utérus, comme celle qui peut se produire dans le DG, peut entraîner une macrosomie fœtale. Ces personnes sont plus susceptibles d'avoir souffert d'hyperglycémie avant même la naissance, ce qui les prédispose à l'hyperglycémie pendant les périodes de stress métabolique ultérieur, comme la grossesse [18].

1.5.2 Métabolisme glucidique pendant la grossesse physiologique

Pendant une grossesse physiologique, le corps de la mère subit une série de changements physiologiques afin de répondre aux exigences du fœtus en croissance. Ceux-ci comprennent des adaptations aux systèmes cardiovasculaire, rénal, hématologique, respiratoire et métabolique. Une adaptation métabolique importante est la sensibilité à l'insuline. Au cours de la gestation, la sensibilité à l'insuline change en fonction des exigences de la grossesse. Au début de la gestation, la sensibilité à l'insuline augmente, favorisant l'absorption du glucose et son stockage essentiellement sous forme de réserves lipidiques en préparation aux besoins énergétiques de la grossesse ultérieure [18].

Cependant, à mesure que la grossesse progresse, une poussée d'hormones locales et placentaires, notamment la leptine, l'adiponectine, les œstrogènes, la progestérone, le cortisol, le lactogène placentaire et l'hormone de croissance placentaire, favorisent ensemble un état de résistance à l'insuline. En conséquence, la glycémie est légèrement élevée et ce glucose est facilement transporté à travers le placenta pour alimenter la croissance du fœtus. Cet état léger de résistance à l'insuline favorise également une néoglucogenèse endogène et la dégradation des réserves de graisse, entraînant une augmentation supplémentaire de la glycémie et des concentrations d'acides gras libres [84].

Les preuves chez les animaux suggèrent que, afin de maintenir l'homéostasie du glucose, les femmes enceintes compensent ces changements par l'hypertrophie et l'hyperplasie des cellules β pancréatiques, ainsi que par une augmentation de la sécrétion d'insuline stimulée par le glucose. L'importance des hormones placentaires dans ce processus est illustrée par le fait que la sensibilité maternelle à l'insuline revient aux niveaux d'avant la grossesse quelques jours après l'accouchement. Les adaptations métaboliques normales à la grossesse peuvent ne pas se produire de manière adéquate dans toutes les grossesses, entraînant un diabète gestationnel (DG) [18,83–85].

1.5.3 Dysfonctionnement des cellules β

La fonction principale des cellules β est de sécréter de l'insuline en réponse à la charge de glucose. On pense que le dysfonctionnement des cellules β est le résultat d'une production excessive et prolongée d'insuline en réponse à un excès chronique de glucose. Cependant, les mécanismes exacts sous-jacents au dysfonctionnement des cellules peuvent être variés et complexes. Ainsi des défauts peuvent survenir à n'importe quelle étape du processus : synthèse de la proinsuline, modifications post-traductionnelles, stockage des granules, détection des concentrations de glucose dans le sang ou encore la machinerie complexe sous-jacente à l'exocytose des granules. En effet, la majorité des gènes de susceptibilité associés au DG sont liés à la fonction des cellules β, notamment le canal potassique voltage-dépendant KQT-like 1 (Kcnq1) et la glucokinase (Gck) [18,83].

Le dysfonctionnement des cellules β est exacerbé par la résistance à l'insuline. La réduction de la captation par les cellules du glucose contribue en outre à l'hyperglycémie, surchargeant les cellules β, qui doivent produire de l'insuline supplémentaire en réponse. La contribution directe du glucose à la défaillance des cellules β est décrite comme la glucotoxicité. Ainsi, une fois que le dysfonctionnement des cellules β commence, un cercle vicieux

d'hyperglycémie, de résistance à l'insuline et de dysfonctionnement supplémentaire des cellules β est mis en mouvement.

Des études chez les rats suggèrent que le nombre de cellules β est également un déterminant important de l'homéostasie du glucose. Par conséquent, une masse de cellules β réduite, un nombre de cellules β réduit, un dysfonctionnement des cellules β ou un mélange des trois contribuent au DG, selon l'individu [18,86].

1.5.4 Résistance chronique à l'insuline

La résistance à l'insuline survient lorsque les cellules ne répondent plus adéquatement à l'insuline. Au niveau moléculaire, la résistance à l'insuline est associée à des troubles de transduction du signal de l'insuline, entraînant une translocation inadéquate à la membrane plasmique du transporteur de glucose de type 4 (GLUT4), transporteur principal responsable de l'entrée du glucose dans la cellule pour l'utiliser comme énergie. Le taux de captation de glucose stimulée par l'insuline est réduit de 54 % dans le diabète gestationnel par rapport à une grossesse normale. De plus, l'expression altérée et/ou la phosphorylation des régulateurs en aval du récepteur de l'insuline, y compris le substrat du récepteur de l'insuline (IRS)-1, la phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) et le GLUT4, ont été décrites dans le diabète gestationnel. De nombreuses adipokines favorisent l'activation de l'IRS-1 via la protéine kinase activée par l'AMP (AMPK), tandis que les cytokines pro-inflammatoires activent la protéine kinase C (PKC) via la kinase IκB (IKK), qui inhibe l'IRS-1. IRS-1 active la phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K), qui phosphoryle le phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate (PIP2) en phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphate (PIP3). Le PIP3 active Akt2, qui favorise la translocation de GLUT4 et l'absorption de glucose dans la cellule. On pense que plusieurs des facteurs de risque de DG discutés précédemment exercent leurs effets en interférant avec la signalisation de l'insuline. Par exemple, les acides gras saturés augmentent les concentrations intracellulaires de diacylglycérol dans les myocytes, activant la protéine kinase C (PKC) et inhibant

la tyrosine kinase, IRS-1 et PI3K. Les cytokines pro-inflammatoires comme le TNFα (Tumor Necrosis Factor α), l'IL-6 ou l'IL-1β (Interleukin 6/1β) et l'adiponectine modifient également ce processus, comme discuté ci-dessous. Au cours d'une grossesse normale, les cellules β subissent une hyperplasie et une hypertrophie afin de répondre aux exigences métaboliques de la grossesse. Après la grossesse, les cellules β, la glycémie et la sensibilité à l'insuline reviennent à la normale. Pendant le diabète gestationnel, les cellules β ne parviennent pas à compenser les exigences de la grossesse et, lorsqu'elles sont associées à une sensibilité réduite à l'insuline, cela entraîne une hyperglycémie. Après la grossesse, les cellules β, la glycémie et la sensibilité à l'insuline peuvent revenir à la normale ou demeurent altérées dans le cadre du DG lors d'une future grossesse ou du DT2 [18].

1.5.5 Les réseaux neurohormonaux

Des dysfonctionnements neurohormonaux ont été impliqués dans la pathogenèse des maladies de résistance à l'insuline, telles que celles décrites dans le DG. Un réseau complexe de centres (les centres corticaux qui contrôlent les signaux cognitifs, visuels et de « récompense ») et d'hormones (les hormones de la satiété et de la faim) régulent l'appétit, la dépense énergétique active et le métabolisme basal. Ceux-ci contribuent au DG en influençant l'adiposité et l'utilisation du glucose. Certains des régulateurs les plus importants du contrôle métabolique neurohormonal sont les adipokines, des protéines de signalisation cellulaire sécrétées principalement par le tissu adipeux. Ceux-ci incluent la leptine et l'adiponectine [18].

1.5.5.1 Rôle de la leptine

La leptine agit principalement sur les neurones du noyau arqué de l'hypothalamus pour diminuer l'appétit et augmenter la dépense énergétique. Plus précisément, la leptine inhibe le neuropeptide Y (NPY) et le Agouti Related Protein (AgRP), stimulateurs d'appétit, et active le polypeptide anorexigène pro-

opiomélanocortine (POMC) [18,55]. L'obésité est associée à une concentration plasmatique excessive de leptine (hyperleptinémie) en raison de la résistance à la leptine, et les concentrations plasmatiques de leptine sont généralement proportionnelles au degré d'adiposité. La résistance à la leptine peut se produire soit comme un défaut dans le transport de la leptine par la barrière hémato-encéphalique, soit par des mécanismes intracellulaires similaires à la résistance à l'insuline. Comme la résistance à l'insuline, un certain degré de résistance à la leptine se produit au cours d'une grossesse normale, vraisemblablement pour renforcer les réserves de graisse au-delà de ce qui serait habituellement nécessaire en dehors de la grossesse. La résistance à la leptine est encore augmentée dans le DG, entraînant une hyperleptinémie. Le placenta sécrète également de la leptine pendant la grossesse humaine. En fait, le placenta est responsable de la majorité de la leptine plasmatique pendant la grossesse. La production placentaire de leptine est augmentée dans le DG, probablement en raison de la résistance placentaire à l'insuline, ce qui contribue davantage à l'hyperleptinémie. On pense également que cela facilite le transport des acides aminés à travers le placenta, contribuant à la macrosomie fœtale [18].

Au cours du premier trimestre de la grossesse, les taux de leptine semblent augmentés, suggérant, également pour cette adipokine, un rôle potentiel en tant que marqueur précoce du développement ultérieur du DG. Les études menées ont démontré une association linéaire très étroite entre les concentrations plasmatiques de leptine maternelle, dosées au cours de la 13ème semaine de gestation, et le risque de DG. Cette association persiste même après ajustement pour l'adiposité maternelle avant la grossesse et d'autres facteurs de confusion, montrant un risque 4,7 fois plus élevé de développer un DG chez les femmes ayant des valeurs de leptine plus élevées (> 31,0 ng/mL) que les femmes ayant des niveaux inférieurs (14,3 ng/mL). Des niveaux accrus de leptine également dans le liquide amniotique sont associés à un risque accru de développer un DG. Ainsi une augmentation de 1 ng/mL des niveaux de leptine amniotique augmenterait de

4 % le risque de DG. Cependant, des niveaux inchangés ou réduits de leptine chez les femmes atteintes de DG ont également été décrits. Ces différences pourraient s'expliquer par les degrés de sévérité variables du DG ou le groupe ethnique. Également au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse, ainsi que pendant la période *post-partum*, les taux plasmatiques et placentaires de leptine semblent augmentés chez les femmes atteintes de DG dans la plupart des études, tandis que dans d'autres études, aucune variation significative n'a été détectée [8,87].

1.5.5.2 Rôle de l'adiponectine

Les concentrations plasmatiques d'adiponectine sont par contre inversement proportionnelles à la masse de tissu adipeux, avec de faibles concentrations chez les personnes obèses. Le DG est également associé à une diminution de l'adiponectine [8,18]. Contrairement à la leptine, il existe une association plus forte de l'adiponectine avec la résistance à l'insuline qu'avec l'adiposité [8]. Cela suggère que l'adiponectine pourrait jouer un rôle important dans la pathogenèse du DG, indépendamment de l'obésité. L'adiponectine est également exprimée à faibles concentrations à partir du syncytiotrophoblaste du placenta où elle est régulée par des cytokines, telles que le TNFα, l'IL-6, l'interféron gamma (IFNγ) et la leptine. Le rôle de l'adiponectine placentaire dans la grossesse normale et DG n'est pas clair. De nouvelles données suggèrent que l'adiponectine altère la signalisation de l'insuline et le transport des acides aminés à travers le placenta, limitant la croissance fœtale. Ainsi, la méthylation du gène de l'adiponectine dans le placenta est associée à l'intolérance maternelle au glucose et à la macrosomie fœtale [8,87].

Au cours du premier trimestre de la grossesse, les taux bas d'adiponectine seraient retrouvés chez les femmes à haut risque et chez les femmes obèses, suggérant une valeur prédictive indépendante du développement du DG. Des études ont montré que les femmes ayant des concentrations d'adiponectine inférieures au 25ème centile au cours du premier trimestre étaient plus susceptibles

de faire un DG que les femmes ayant des concentrations plasmatiques plus élevés d'adiponectine. De nouvelles études montrent en dosant l'adiponectinémie à la 13ème semaine de gestation que des concentrations d'adiponectine inférieures à 6,4 µg/mL augmentaient de 4,6 fois le risque de développer un DG par rapport à des valeurs plus élevées [8].

1.5.6 Complications du diabète gestationnel

Le diabète gestationnel entraîne de nombreuses conséquences, tant pour la mère que pour le fœtus.

1.5.6.1 Complications maternelles

Le diabète gestationnel augmente le risque d'un certain nombre de problèmes de santé maternelle à court et à long terme. Il existe un risque accru de complications supplémentaires de la grossesse, y compris l'accouchement prématuré et la prééclampsie, et, dans de nombreux cas, la césarienne est nécessaire. Environ 60 % des femmes ayant des antécédents de DG développent un DT2 plus tard dans la vie. Chaque grossesse supplémentaire confère également une multiplication par trois du risque de DT2 chez les femmes ayant des antécédents de DG. De plus, les femmes ayant un antécédent de DG ont un risque annuel de développement d'un DT2 d'environ 2 à 3 %. De nouvelles preuves suggèrent également que la vascularisation des femmes ayant un cas antérieur de DG est altérée de façon permanente, les prédisposant aux maladies cardiovasculaires (MCV). Une étude récente a rapporté une augmentation de 63 % du risque de MCV chez les femmes ayant des antécédents de DG, qui s'expliquait en partie, mais pas entièrement, par l'IMC. Ceci est une préoccupation majeure, car les MCV sont la première cause de décès dans le monde [18].

1.5.6.2 Complications fœtales ou de l'enfant

Le diabète gestationnel entraîne également des conséquences à court et à long terme chez le nourrisson. L'augmentation susmentionnée du transport placentaire du glucose, des acides aminés et des acides gras stimule la production

endogène d'insuline et de facteur de croissance analogue à l'insuline (IGF-1) du fœtus. Ensemble, ceux-ci peuvent provoquer une prolifération fœtale, entraînant souvent une macrosomie à la naissance. La macrosomie est également un facteur de risque de dystocie des épaules. Ainsi, les bébés de grossesses DG sont généralement accouchés par césarienne. Une fois nés, ces bébés présentent un risque accru d'hypoglycémie, ce qui est probablement dû à une dépendance à l'hyperglycémie maternelle (hyperinsulinémie fœtale), qui peut contribuer à des lésions cérébrales si elle n'est pas correctement gérée. Il existe également des preuves que le DG augmente le risque de mortinatalité. À long terme, les bébés nés de grossesses compliquées de DG courent un risque accru d'obésité, de DT2, de MCV et de maladies métaboliques associées. Les enfants nés de mères atteintes de DG ont presque le double du risque de développer une obésité infantile par rapport aux mères non diabétiques, même après ajustement pour les facteurs de confusion tels que l'IMC maternel, et une tolérance au glucose altérée peut être détectée dès l'âge de cinq ans. Les femmes sont donc plus susceptibles de subir un DG au cours de leur propre grossesse, ce qui contribue à un cercle vicieux intergénérationnel de DG [18].

1.6 Diagnostic du diabète gestationnel

L'Association Américaine de Diabète recommande d'effectuer le diagnostic du diabète gestationnel sur la base du protocole de l'Association Internationale des Groupes d'Etude sur le Diabète et la Grossesse (IADPSG) établi suite aux résultats de l'étude sur l'Hyperglycémie et les Complications pendant la Grossesse (HAPO) publiés en 2010. La stratégie de dépistage se déroule en deux phases :

1.6.1 A la première visite prénatale

Il s'agit d'identifier au premier trimestre de la grossesse, les femmes atteintes de diabète pré-gestationnel non diagnostiqué, celles atteintes d'un diabète gestationnel et celles ayant un profil glycémique normal. Ainsi,

- Gestante présentant un diabète pré-gestationnel si la glycémie à jeun ≥ 1.26 g/L ou HbA1C ≥ 6,5% ou glycémie prise au hasard ≥ 2 g/L ;
- Gestante présentant un diabète gestationnel si la glycémie à jeun comprise entre 0.92 g/L et 1.26 g/L ;
- Gestante en euglycémie, si glycémie à jeun < 0,92 g/L.

1.6.2 Entre 24 et 28 semaines d'aménorrhée

Le diagnostic de diabète gestationnel repose sur l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) réalisée avec 75 g de glucose anhydre dissous dans de l'eau ingérée par la patiente après une nuit de jeun ou après au moins 8 heures de jeun la veille. Le diagnostic de diabète gestationnel est posé si :

- Glycémie à jeun ≥ 0,92 g/L et/ou
- Glycémie à 1 heure ≥ 1,80 g/L et/ou
- Glycémie à 2 heures ≥ 1,53 g/L [13] [88] [89].

Selon les directives révisées de l'OMS, quel que soit l'âge gestationnel, le diagnostic de diabète pendant la grossesse est posé sur la base d'une glycémie à jeun ≥ 1,26 g/L ou une glycémie mesurée 2h après une charge de 75g de glucose ≥ 2 g/L ou une glycémie aléatoire ≥ 2 g/L, associée à des symptômes cliniques. Des valeurs de glycémie à jeun comprises entre 0,92 et 1,25 g/L ou des taux de glucose compris entre 1,53 et 1,99 g/L, mesurés 2 h après une charge de glucose de 75 g, sont utilisés pour confirmer le diagnostic de DG [89].

2. Cadre, matériels et méthode d'étude

2.1 Cadre d'étude

Notre étude s'est déroulée dans la ville de Cotonou. Le recrutement des gestantes a été réalisé dans deux unités de Gynécologie-Obstétrique : la Clinique Universitaire de Gynécologie et d'Obstétrique (CUGO) du Centre National Hospitalier Universitaire Hubert Koutoukou MAGA de Cotonou (CNHU-HKM) et le Service de Gynécologie-Obstétrique de Centre Hospitalier Universitaire de la Mère et l'Enfant (CHU-MEL) de Cotonou. Les analyses biologiques ont été réalisé dans le laboratoire de l'Unité d'Enseignement et de Recherche en Physiologie de la Faculté des Sciences de la Santé de l'Université d'Abomey-Calavi (FSS-UAC) et le laboratoire d'analyses biomédicales du CHU-MEL.

L'Unité d'Enseignement et de Recherche en Physiologie de la Faculté des Sciences de la Santé de l'Université d'Abomey-Calavi a servi de cadre de coordination des différentes activités de notre étude.

2.1.1 Ville de Cotonou

La commune de Cotonou constitue à elle seule le département du Littoral et divisée en 13 arrondissements et 143 quartiers de villes. Cotonou est la capitale économique du Bénin et concentre à elle seule la majorité des fonctions administratives et politiques du pays. La population du département du Littoral dénombrée en mai 2013 est de 679 012 habitants. Il s'agit d'une ville cosmopolite où cohabitent plusieurs ethnies. Toutefois, les Fon et apparentés (56,5%), les Adja et apparentés (17,7%) et les yoruba et apparentés (10,9%) constituent les trois ethnies prédominantes. Les populations de la commune sont essentiellement de confession religieuse catholique (51,2%), musulmane (16,9%) [90].

2.1.2 Centre National Hospitalier Universitaire-Hubert Koutoukou Maga (CNHU-HKM)

Créé le 30 octobre 1962, le CNHU-HKM est devenu un Centre National Hospitalier et Universitaire de Cotonou le 10 janvier 1973. Il s'agit de l'Hôpital de référence du Bénin où sont dispensées des prestations de soins de tout ordre et est assurée la formation des étudiants en Sciences de la Santé de l'Université d'Abomey-Calavi. Les prestations couvrent les spécialités médicales, chirurgicales, biomédicales, radiologiques, de l'enfant parmi lesquelles la néonatologie, la pédiatrie et de gynécologie-obstétrique.

2.1.3 Clinique Universitaire de Gynécologie et d'Obstétrique du CNHU-HKM (CUGO)

Implantée dans l'enceinte du CNHU-HKM, la CUGO a ouvert ses portes le 1er juin 1978. La CUGO comporte 3 secteurs : le bloc technique, le secteur de consultation et le secteur d'hospitalisation.

- Le bloc technique comprend :

- Une salle de réception des urgences,
- Trois salles d'opération dont un bloc septique,
- Une salle d'Aspiration Manuelle Intra-Utérine (AMIU),
- Une salle de dilatation,
- Une salle de dystocie,
- Une salle d'accouchement,
- Un bureau pour les surveillantes,
- Des salles de garde des sages- femmes, des infirmiers du bloc, des anesthésistes et des aides-soignants.

- Le secteur de consultation où nous avons effectué le recrutement des gestantes est constitué de :

- Une salle abritant le service d'accueil, où se font également les séances d'Information-Education-Communication (IEC) et la vaccination, de six cabines de consultations (prénatales, postnatales, gynécologiques et autres),
- Une salle dédiée à la Prise en charge initiale de la Transmission Mère-Enfant du VIH/SIDA (PTME),
- Un couloir servant de hall d'attente,
- Deux salles d'échographie,
- Une salle de colposcopie,
- Une salle de planning familial,
- Une salle de cours et de réunion.
    - Le secteur d'hospitalisation comprend :
- Une unité de soins intensifs
- Trois pavillons d'hospitalisation.

2.1.4 Centre Hospitalier Universitaire de la Mère et l'Enfant Lagune (CHU-MEL)

Au bord de la lagune de Cotonou, le CHU-MEL est situé à Tokpa Hoho dans le 5ème arrondissement de la ville de Cotonou.

Le CHU-MEL est le deuxième hôpital de référence au Bénin dans le domaine de gynécologie, de l'obstétrique et de la pédiatrie. En tant qu'établissement hospitalo-universitaire, le CHU-MEL a aussi trois principales missions : les soins (préventif, curatif, promotionnel et réadaptatif) la formation et la recherche. Le CHU-MEL est divisé en cinq grands secteurs :

- Le Service de l'Enfant,
- Le Service de la Mère,
- Le Laboratoire de Biologie Médicale,
- La Banque de Sang et le Secteur Administratif.

Nous avons eu à effectuer une partie de nos travaux de recherche dans le Service de la Mère et au Laboratoire de Biologie Médicale du CHU-MEL.

Le Service de la Mère comprend : les services de Gynécologie-Obstétrique, d'Oncologie Gynécologique et Mammaire et le service de Réanimation.

2.1.4.1 Service de Gynécologie-Obstétrique

Le service comprend :

- Le secteur des urgences gynécologiques,
- Le bloc technique
- Une salle de dilatation
- Une salle d'accouchement,
- Une salle de suites de couches précoces et les blocs opératoires),
- Le secteur des hospitalisations et les soins intensifs,
- Le secteur des consultations et échographies (la consultation prénatale, la consultation gynécologique, la consultation post-natale, la planification familiale) où nous avons également effectué une partie de notre recrutement. Ce dernier est constitué d'un hall équipé de bancs d'attente pour les patientes et de deux tables pour l'enregistrement et le tri des patientes et de quatre salles de consultation subdivisées chacune en deux box.

2.1.4.2 Laboratoire de Biologie Médicale

Le laboratoire du CHU-MEL de Cotonou est le service dans lequel sont réalisés les examens biologiques des patients dudit centre ou des patients externes. Il est coordonné par un chef service assisté d'un médecin biologiste et de deux surveillantes. Le reste du personnel est constitué de seize techniciens de laboratoire, une secrétaire, quatre aides-soignants. Le laboratoire accueille également dans le cadre de leur encadrement des stagiaires. Le laboratoire est constitué d'une unité d'accueil, de deux salles de garde et de quatre secteurs à savoir : le secteur de l'hématologie et de la parasitologie, le secteur de la

bactériologie, le secteur de la biochimie, et le secteur de la sérologie où nous avons effectué nos dosages hormonaux.

2.1.5 Unité de physiologie de la Faculté des Sciences de la Santé

Elle est située dans l'enceinte du campus du champ de foire dans le 12ème arrondissement de la commune de Cotonou. Ses principales activités sont l'enseignement de physiologie aux étudiants en sciences de la Santé, la recherche sur le système cardiovasculaire, les glandes endocrines et le muscle squelettique. Elle dispose d'un laboratoire de recherche et est dirigée par un professeur titulaire de Physiologie humaine.

2.2 Matériels d'étude

2.2.1 Matériel de collecte

Le matériel de collecte comprenait :

- Le glucose monohydraté des « Laboratoires FAGRON »
- Des toises murales graduées de 0 à 200 centimètres (cm)
- Une balance électronique de la marque « HANA » et des balances mécaniques de marque « SECA »
- Un tensiomètre électronique de la marque « A&D MEDICAL »
- Du matériel pour le prélèvement sanguin

2.2.2 Matériel de laboratoire

Le matériel de laboratoire comprenait :

- Une centrifugeuse réfrigérée
- Un spectrophotomètre
- Un lecteur ELISA (Enzyme-Linked Immuno Assay)
- Un réfrigérateur
- Un congélateur

2.2.3 Réactifs

Nous avons les réactifs suivants :

- **Pour le dosage de la glycémie**

Nous avons utilisé le réactif colorimétrique GLUCOSE-LQ du laboratoire SPINREACT.

- **Pour le dosage de la leptinémie**

Nous avons utilisé le Kit « Leptin human ELISA DEE007 » du laboratoire DEMEDITEC, destiné à la mesure quantitative de la leptine totale dans des échantillons de sérum et de plasma humains par la méthode immunoenzymatique "Sandwich".

Le kit de dosage contient :

- 01 Plaque présentant 96 micropipettes.
- 01 Diluant (DIL)
- 05 Calibrateurs (A, B, C, D et E)
- 02 Contrôles (1 et 2)
- 01 Solution de conjugué d'Anticorps HRP (ENZ-CONJ)
- 01 Solution de Substrat TMB (SUBS)
- 01 Solution-Stop (STOP)
- 01 Solution de Lavage (WASH)

- **Pour le dosage de l'adiponectinémie**

Nous avons utilisé Le Kit « Adiponectin human ELISA DEE009 » du laboratoire DEMEDITEC, destiné à la mesure quantitative de l'adiponectine totale « Acrp30 » dans des échantillons de sérum et de plasma humains par une méthode immunoenzymatique "Sandwich".

Le kit de dosage contenait :

- 01 Plaque présentant 96 micropipettes.

- 01 Diluant (DIL)
- 05 Calibrateurs (A, B, C, D et E)
- 02 Contrôles (1 et 2)
- 01 Solution de conjugué d'Anticorps HRP (ENZ-CONJ)
- 01 Solution de Substrat TMB (SUBS)
- 01 Solution-Stop (STOP)
- 01 Solution de Lavage (WASH)

2.3 Méthodes d'étude

2.3.1 Type d'étude

Il s'agissait d'une étude longitudinale avec une collecte prospective des données à visée descriptive et analytique.

2.3.2 Population d'étude

La population de l'étude était constituée des gestantes vues en consultation dans les maternités de référence nationales du CNHU-HKM et du CHU-MEL durant la période d'étude. Les gestantes ont été retenues sur la base des critères suivants :

2.3.2.1 Critères d'inclusion

- Agée d'au moins 18 ans ;
- Suivi prénatal effectué à la CUGO ou dans le secteur de consultation du service de Gynécologie et d'Obstétrique du CHU-MEL ;
- Consentement libre et éclairé donné pour participer à l'étude.

2.3.2.2 Critères de non inclusion

Ce sont les patientes qui ont présenté des antécédents personnels médicaux de pathologies chroniques telles que l'hypertension artérielle, une néphropathie et un diabète préexistant.

2.3.2.3 Critères d'exclusion

Il s'agissait des cas d'abandon au cours de l'étude.

2.3.3 Période d'étude

L'étude s'est déroulée sur la période allant du 28 Juin 2021 au 22 Juin 2022. La collecte de données proprement dite a duré du 28 Juin 2021 au 11 Mai 2022.

2.3.4 Echantillonnage

La taille de notre échantillon a été estimée par la formule de SCHWARTZ

$$n = \frac{z^2 \times p\,(1-p)}{m^2}$$

- n = la taille de l'échantillon ;

- z = 1,96 pour un niveau de confiance de 95 % ;

- p = 0,075 correspondant à la prévalence du diabète gestationnel au Bénin en 2017 ;

- m = 0,05 correspondant à la marge d'erreur tolérée pour notre étude.

La taille estimée de notre échantillon était de 110 gestantes.

Nous avons effectué un échantillonnage non probabiliste de commodité. Nous avons recruté quatre-vingt (80) gestantes au cours de cette étude. Vingt-sept femmes ont été suivies tout au long de leur grossesse. Nous avons enregistré 48 perdues de vue et 5 avortements spontanés au premier trimestre.

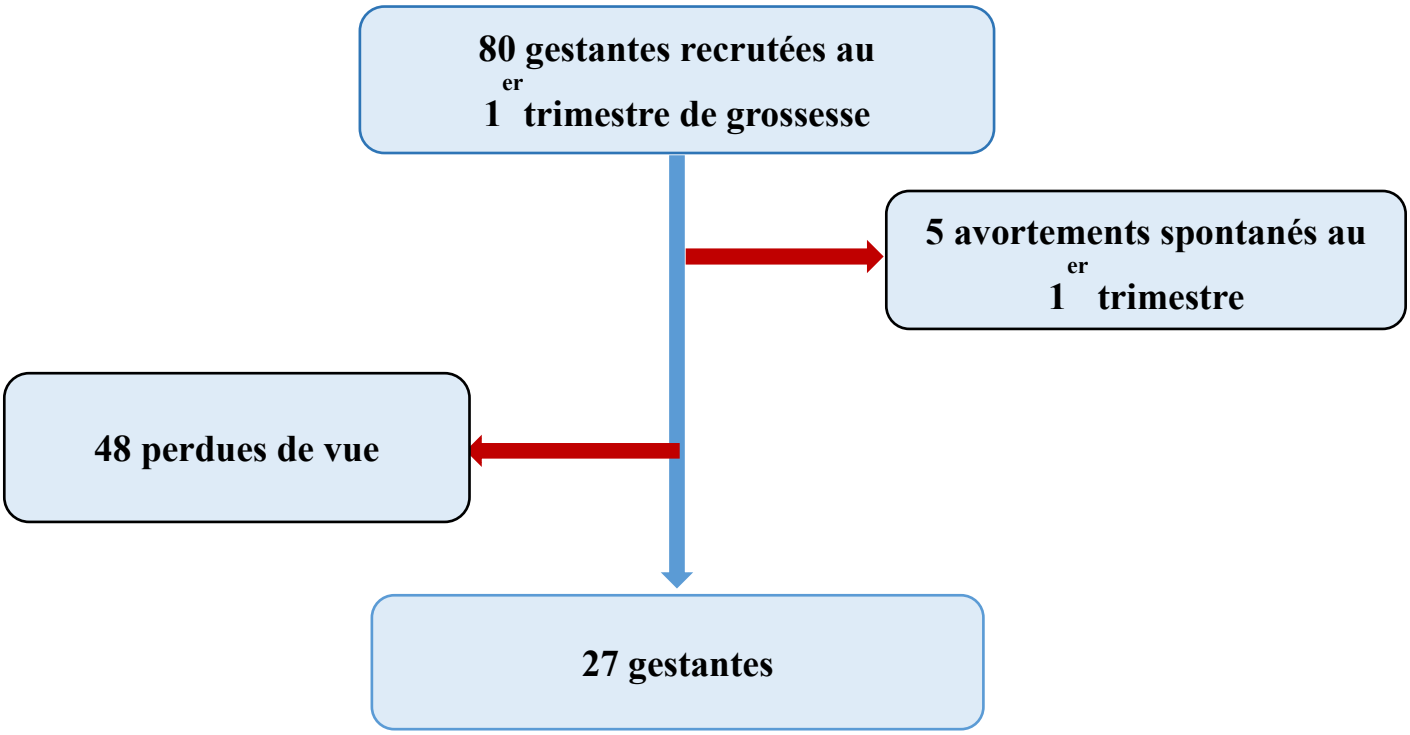


Figure 11 : Diagramme de flux des participantes

2.3.5 Définition des variables

2.3.5.1 Variables dépendantes

Il s'agit des taux sériques de leptine et d'adiponectine.

2.3.5.2 Variables indépendantes

a. Variables sociodémographiques

- Âge au moment de l'étude,
- Ethnie,
- Profession ou l'occupation exercée par la gestante au moment de l'étude
- Situation matrimoniale
- Religion

b. Notion de sédentarité

c. Variables cliniques

- Antécédents obstétricaux : gestité, parité, nombre d'enfants vivants, de fausses couches, de mort in utéro, de mort-nés, de diabète gestationnel, de pré-éclampsie, de macrosomie fœtale ;
- Antécédents gynécologiques : date des dernières règles, syndrome des ovaires polykystiques
- Antécédents médicaux : hypertension artérielle, diabète de type 1, diabète de type 2 ;
- Antécédents chirurgicaux : césarienne et autres antécédents chirurgicaux ;
- Antécédents familiaux : hypertension artérielle, diabète, surpoids ou obésité ;
- Autres données cliniques : signes fonctionnels, poids, taille, indice de masse corporelle, tension artérielle.

d. Variables biologiques

- Glycémie à jeun
- Glycémies obtenues aux différents temps de l'Epreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale (à jeun, à une heure et à deux heures) (HGPO). (Voir Tableau XXVI en Annexe 4)

2.3.6 Collecte de données

2.3.6.1 Source de données

Les données ont été recueillies sur des gestantes des maternités des centres de référence répondant aux critères d'inclusion et ayant donné leur consentement libre et éclairé par écrit pour participer à l'étude.

2.3.6.2 Outils de collecte

Les données ont été recueillies à partir d'une fiche de collecte et un guide d'entretien conçus pour la population d'étude (Annexe 6).

2.3.6.3 Personnel de collecte

Nous avons assuré la collecte de données avec l'accompagnement des équipes de sages-femmes des consultations des deux maternités. Nous avons assisté les différents techniciens des laboratoires lors de l'analyse de nos échantillons.

2.3.6.4 Déroulement de la collecte

La collecte s'est déroulée en deux phases. La première phase a consisté en une phase préparatoire des gestantes et la deuxième phase consistait en la collecte proprement dite.

a. Phase préparatoire

Au cours de cette phase, il a été expliqué aux gestantes venues en consultation le but de notre étude au cours des classes des mères. Une sensibilisation individuelle a été ensuite faite aux femmes désireuses de participer à l'étude. L'accent a été mis sur les rendez-vous trimestriels ultérieurs. Sur cette base et après avoir donné leur consentement éclairé (Annexe 5) les femmes désireuses de participer à l'étude et à jeun depuis plus de 08 heures ont pu être enregistrées dans les centres où elles ont été rencontrées et un prélèvement sanguin a été réalisé. Les paramètres anthropométriques ont été mesurés avec le matériel mis à disposition présent dans les salles de consultation.

Pour les gestantes ne présentant pas les conditions idéales pour un enregistrement immédiat, un rendez-vous a été fixé pour la réalisation du bilan clinique et les prélèvements. Selon les contraintes des gestantes, les rendez-vous ultérieurs ont été fixés soit au laboratoire de Physiologie de la FSS, leurs maternités d'origine.

b. Phase de collecte proprement dite

La veille du rendez-vous, chaque gestante a été jointe par téléphone pour confirmation et il leur a été rappelé le jeûne de 08 heures de temps au moins. Le jour de collecte, les gestantes étaient confortablement installées et après vérification des conditions de participation, nous avions procédé à la collecte des données socio-anthropométriques, cliniques et paracliniques.

Une fois les prélèvements réalisés, ils ont été conditionnés et acheminés au laboratoire de Physiologie de la FSS dans un sac isotherme contenant des accumulateurs de froid. Les prélèvements ont été centrifugés à une vitesse comprise entre 3000 et 3500 tours/min. Le sérum recueilli des tubes fluorés était utilisé pour le dosage de la glycémie. Le sérum obtenu après centrifugation des tubes secs a été immédiatement conditionné dans des aliquotes préparées à cet effet et conservés à -20°C ; ceux-ci étaient destinés au dosage de l'adiponectinémie et de la leptinémie.

Les tests de glycémie à jeun et les dosages des adipokinémies ont été réalisés une fois par trimestre durant les trois trimestres de la grossesse. L'HGPO a été réalisée à partir de 24 semaines d'aménorrhée selon la méthode one-step de l'Association Internationale des Groupes d'Etude sur le Diabète et la Grossesse (IADPSG) avec 75g de glucose anhydre.

Les données recueillies ont été consignées sur une fiche de collecte pour chaque gestante et seules celles répondant aux critères d'inclusion ont été considérées pour la suite de l'étude. Un bulletin d'examen a été remis à chaque participante (Annexes 7 et 8).

Les gestantes ayant présenté un diagnostic positif du diabète gestationnel ont immédiatement été contactées pour l'annonce du résultat. Nous avons réalisé une étape préliminaire de counseling et le résultat a été transmis à leur gynécologue et ou sage-femme afin de poursuivre la suite de la prise en charge multidisciplinaire (gynécologique, endocrinologique et nutritionnelle).

2.3.6.5 Dosage des paramètres biologiques

a. Dosage de la glycémie

Le dosage de la glycémie repose sur une méthode colorimétrique obtenue à la suite de deux réactions enzymatiques couplées. Le glucose est oxydé par la glucose oxydase en acide gluconique et peroxyde d'hydrogène qui réagit en présence de péroxydase avec le chloro-4-phénol et le 4-amino-antipyrine pour former une quinonéimine rouge. A partir d'une courbe d'étalonnage (Absorbance = f[Glucose]) établie avec des concentrations connues de glucose au niveau du spectrophotomètre, on peut déterminer graphiquement la concentration en glucose dans un échantillon. L'absorbance du complexe coloré est proportionnelle à la concentration de glucose dans l'échantillon.

b. Dosage de la leptinémie

La leptinémie a été dosée avec les réactifs du kit « Leptin Human ELISA DEE007 » du laboratoire DEMEDITEC.

La leptinémie a été dosée par la méthode ELISA Sandwich. La méthode ELISA est une méthode de dosage immunoenzymatique. La méthode ELISA Sandwich est une variante de l'ELISA qui consiste à doser l'analyte en le liant par un anticorps primaire dit de capture fixé sur la plaque et un anticorps secondaire conjugué à une enzyme (streptavidine-peroxydase dans le cas présent). On ajoute ensuite au mélange le substrat qui après réaction avec l'enzyme donne un produit coloré. La quantité d'analyte est proportionnelle à l'absorbance mesurée. La concentration de leptine dans l'échantillon est déterminée grâce à une courbe étalon construite à partir des concentrations connues de leptine.

- **Etapes du dosage de la leptine sérique**

Les différentes étapes du dosage de la leptinémie ont été présentées à l'annexe 9.

c. Dosage de l'adiponectinémie

L'adiponectinémie a également été dosée par la méthode ELISA suivant la méthode utilisée pour le dosage de la leptinémie, avec les réactifs du kit « Adiponectin Human ELISA DEE009 » du même laboratoire.

- **Etapes du dosage de l'adiponectine sérique**

Les différentes étapes du dosage de l'adiponectinémie ont été présenté à l'annexe 10.

2.4 Traitement et analyses des données

La saisie des données a été effectué à l'aide du logiciel EPI data 3.1. Le traitement et l'analyse des données obtenues ont été effectués à l'aide du logiciel STATA version 15. Du fait de la taille restreinte de notre étude, les tests réalisés étaient non paramétriques. L'analyse des données a été faite en deux phases :

- **Phase descriptive** : Les variables qualitatives ont été présentées en utilisant les effectifs et les fréquences. Les variables quantitatives ont été présentées sous forme de médianes et d'intervalles interquartiles. L'ensemble des résultats a été présenté sous forme de tableaux.
- **Phase analytique** : Les comparaisons des données quantitatives ont été réalisées par le test de Mann-Whitney, le test de Kruskal-Wallis et le test de Fischer. Les différences ont été considérées comme significatives pour une p-value < 0.05.

Les corrélations entre les variables indépendantes et les variables dépendantes ont été recherchées par le test de corrélation de Spearman. La corrélation de Spearman est positive ou négative si elle est supérieure ou inférieure à zéro. Elle est considérée comme forte si la valeur absolue du

coefficient de corrélation est supérieure à 0.8, comme modérée si la valeur absolue du coefficient de corrélation est comprise entre 0.5 et 0.8, comme faible si la valeur absolue du coefficient est comprise entre 0.2 et 0.5 et comme négligeable si la valeur absolue du coefficient de corrélation est comprise entre 0 et 0.2.

L'influence des taux d'adipokines au 1er trimestre sur le développement du diabète gestationnel durant la grossesse a été recherché par une régression logistique multivariée.

2.5 Considérations éthiques

Le protocole d'étude a été soumis à l'appréciation du Comité Local d'Ethique pour la Recherche Biomédicale de la Faculté de Médecine de l'Université de Parakou (CLERB-UP).

Un accord préalable a été obtenu auprès des responsables des différents centres de recrutement des patients et de collecte de données (Annexes 1,2 et 3).

Un consentement écrit des gestantes a été obtenu avant la collecte des données après leur avoir expliqué l'étude.

Le matériel biologique est conservé sous anonymat dans les conditions adéquates dans les locaux du laboratoire de Physiologie de la FSS de Cotonou. Cet anonymat sera respecté lors de la publication des résultats.

2.6 Difficultés rencontrées

Les difficultés rencontrées au cours de cette étude étaient :

- La réticence et le refus des gestantes de participer à l'étude
- La difficulté des gestantes à respecter un jeun adéquat (au moins 08 heures de temps)

- L'accessibilité des gestantes recrutées, la plupart ne se déplaçant que pour leurs consultations, nous obligeant à nous rendre directement chez elles.
- L'absence de subventions, de fonds conséquents alloués à la recherche, un effectif insuffisant, l'accès difficile aux réactifs utilisés ont limité le champ de l'étude.

3. Résultats

3.1 Caractéristiques générales de la population de l'étude

Notre échantillon était constitué de 27 gestantes suivies du premier au troisième trimestre de grossesse. Elles ont été réparties en deux groupes selon qu'elles ont été diagnostiquées diabétiques (DG+) ou non (DG-) au cours du suivi. Six (06) patientes ont développé un diabète gestationnel et vingt et une (21) ont eu une grossesse normale. La proportion du diabète gestationnel dans la population d'étude était de 22,22%.

Tableau I : Répartition de la population d'étude suivant le diagnostic de diabète gestationnelle

	Effectifs	Fréquence (%)
DG-	21	77,78
DG+	06	22,22
Total	**27**	**100,00**

3.1.1 Age

Le tableau II présente la répartition par tranche d'âge de notre population d'étude.

Tableau I : Répartition de la population d'étude en fonction des classes d'âge

	Effectif (N=27)	Fréquence (%)
[20 ; 30[	11	40,74%
[30 ; 40[	16	59,26%

L'âge médian de la population de notre population était de 30 ans avec des extrêmes de 23 et 39 ans. Chez les DG-, l'âge médian était de 29 ans avec des extrêmes de 23 et 39 ans tandis que chez les DG+, il était de 30 ans.

3.1.2 Profession

Le groupe DG+ était composé pour moitié (50%) de commerçantes. L'autre moitié comprenait des ménagères, des fonctionnaires et d'autres professions. Pour les DG-, les professions retrouvées étaient : les commerçantes à 33,33% et les autres professions à 57,14%. Les autres professions étaient : agents immobiliers, agronomes, aides-soignantes, coiffeuses, commerciales, enseignantes, esthéticiennes, comptables, graphistes et techniciennes de laboratoire (tableau III).

Tableau III : Répartition de la population d'étude selon leur profession

	Effectif (N=27)	Fréquence (%)
Ménagère	2	7,4%
Elève/Etudiante	1	3,7%
Commerçante	10	37,0%
Fonctionnaire	1	3,7%
Autres	13	48,2%

3.1.3 Situation matrimoniale

Toutes les gestantes de notre population étaient mariées ou vivaient en concubinage.

3.1.4 Ethnie

Le tableau IV présente la répartition des ethnies dans notre population. L'ethnie fon était la plus représentée dans les groupes étudiées.

Tableau III : Répartition des gestantes selon les ethnies

	Effectif (N=27)	Fréquence (%)
Fon	16	61,90%
Dendi	02	4,76%
Nago	2	4,76%
Goun	4	19,05%
Adja	1	4,76%
Autres	2	4,76%

3.1.5 Sédentarité

La population de cette étude était essentiellement non sédentaire. Seules 16,67% des DG+ étaient sédentaires de même que 14,28% des DG-.

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes (p-value=1).

Tableau V : Répartition de la population d'étude selon la notion de sédentarité

	DG- (N=21)	DG+ (N=6)	p-value
Sédentaire	3 (14,28%)	1 (16,67%)	1
Non sédentaire	18 (85,72%)	5 (83,33%)	

3.2 Caractéristiques cliniques de la population

3.2.1 Antécédents

3.2.1.1 Antécédents obstétricaux

Les gestantes de l'étude étaient principalement multigestes aussi bien parmi les DG+ que les DG-. Les DG+ étaient pour la moitié des primipares ou nullipares tandis que les DG- étaient essentiellement des primipares et nullipares (57,1%). Les DG- avaient moins d'enfants vivants et elles étaient les seules à présenter des antécédents de fausse de couche (19,05%) et de mortinatalité (4,8%) (tableau VI).

Tableau III : Répartition de la population selon les antécédents obstétricaux (gestité, parité, nombre d'enfants vivants, de fausses couches spontanées et mort-nés)

		DG + (N=6)	DG – (N=21)	p-value
Gestité	= 1	1 (16,7%)	3 (14,3%)	0,66
	> 1	5 (83,3%)	18 (85,7%)	
Parité	≤ 1	3 (50%)	12 (57,1%)	0,75
	> 1	3 (50%)	9 (42,9%)	
NEV	≤ 1	3 (50%)	14 (66,7%)	0,64
	> 1	3 (50%)	7 (33,3%)	
FCS		0	4 (19,05%)	-
MN		0	1 (4,8%)	-

NB : Nombre d'enfants vivants : NEV ; Antécédents de fausse couche spontanée : FCS ; Mort in *utero* : MIU ; Mort-né : MN.

Les gestité, parité et nombre d'enfants vivants médians chez les DG+ étaient supérieurs à ceux des DG- mais sans différence significative entre les deux groupes (gestité : p=0,66 ; parité : p=0,75 ; NEV : p=0,64).

- **Antécédent de pré-éclampsie**

Le tableau VII montre la distribution de cet antécédent notre population d'étude.

Tableau IV : Répartition de la population selon l'antécédent de pré-éclampsie (PE)

	DG- (N=21)	DG+ (N=6)	p-value
PE	1 (4,76%)	1 (16,67%)	0,402
Non PE	20 (95,24%)	5 (83,33%)	

Seuls 2 sujets sur 27 (7,41%) présentaient un antécédent de pré-éclampsie avec 1 sujet par groupe. On ne notait donc pas de différence statistique.

- **Antécédent de macrosomie fœtale**

L'antécédent de macrosomie fœtale avait été retrouvé chez 2 sujets dans notre population. Elles étaient toutes DG- (tableau VIII). Le reste de la population n'en avait pas présenté ou n'avait pas pu nous renseigner.

Tableau VIIIV : Répartition de la population en fonction de l'antécédent de macrosomie fœtale (MF)

	DG- (N=21)	DG+ (N=6)	p-value
MF	2 (9,52%)	0	
Non MF	15 (71,43%)	4 (66,67%)	0,764
Non précisé	4 (19,05%)	2 (33,33%)	

- **Age gestationnel**

L'âge gestationnel médian de notre population d'étude était de 13,14 SA (8,28-13,71), 23,42 SA (20,14-25,28) et 31 SA (30-33) respectivement aux 1er, 2ème et 3ème trimestre.

On ne notait pas de différence significative entre les âges gestationnels auxquels les patientes ont été rencontrés dans les deux groupes (DG- et DG+) (tableau IX).

Tableau IVI : Âge gestationnel médian des gestantes aux différents trimestres de grossesse en semaines d'aménorrhée

	DG-	DG+	p-value
	Me IQR	Me IQR	
T1	12,57 (8,28-13,57)	13,57 (9,85-14,28)	0,38
T2	23,42 (20,14-25)	24,07 (21,71-26,28)	0,75
T3	30,85 (29,85-31,42)	32,64 (31-35,57)	0,36

3.2.1.2 Antécédents familiaux

- **Antécédent familial de diabète**

L'antécédent de diabète familial a été retrouvé chez 33,33% des DG+. On le retrouvait chez 19,05% des DG-. Cette différence n'était cependant pas significative (tableau X).

Tableau VII : Répartition de la population d'étude selon l'antécédent familial de diabète

	DG- (N=21)	DG+ (N=6)	p-value
Oui	4 (19,05%)	2 (33,33%)	0,604
Non	17 (80,95%)	4 (66,67%)	

- **Antécédent familial d'hypertension artérielle (HTA)**

Le tableau XI présente la répartition de la population selon l'antécédent d'HTA familial dans notre étude.

Tableau VIII : Répartition de la population d'étude suivant l'antécédent familial d'HTA

	DG- (N=21)	DG+ (N=6)	p-value
Oui	5 (23.81%)	4 (66.67%)	0.088
Non	16 (76.19%)	2 (33.33%)	

Les deux tiers des DG+ ont présenté un antécédent familial d'HTA tandis que moins du quart l'avaient présenté parmi les DG-. Cette différence n'était cependant pas significative entre les deux groupes.

- **Antécédent familial d'obésité**

Cet antécédent était plus retrouvé chez les DG+ (33,33%) et chez seulement 19,05% de la population DG-.

Tableau IX : Répartition de la population d'étude selon l'antécédent familial d'obésité

	DG- (N=21)	DG+ (N=6)	p-value
Oui	4 (19,05%)	2 (33,33%)	0,069
Non	17 (80,95%)	4 (66,67%)	

On ne notait pas de différence significative entre les deux groupes de notre population.

3.2.2 Caractéristiques physiques

3.2.2.1 Poids

Au 1er trimestre, chez les DG-, les poids variaient entre 40 et 105 kg. Le poids médian était de 67,50 kg. Chez les DG+, les poids variaient entre 73 à 100 kg au 1er trimestre. Le poids médian était de 88,5 kg.

Les DG+ présentaient des poids médians significativement supérieurs à ceux des DG- aux 1er, 2ème et 3ème trimestres (tableau XIII).

Le gain pondéral médian observé chez les DG+ était de 8,25 kg, supérieur à celui observé chez les DG- qui était de 6,5 kg. Mais cette différence n'était pas statistiquement significative (p=0,42).

Tableau XII : Poids médian en kg des gestantes aux différents trimestres de grossesse

	DG-	DG+	p-value
	Me IQR	Me IQR	
T1	66 (61-72)	88,5 (73-99,5)	**0,006**
T2	65 (63-80)	84,2 (74-104)	**0,04**
T3	71 (65-83)	89,25 (82,2-106)	**0,03**

3.2.2.2 Indice de masse corporelle

Les IMC au 1er trimestre chez les DG+ variaient entre 30,38 et 35,25 kg/m² et entre 17,31 et 36,79 kg/m² chez les DG-. Les IMC observés chez les DG+ étaient significativement élevés par rapport à ceux observés chez les DG- au 1er trimestre (p=0,006). L'IMC médian au 1er trimestre chez les DG+ était de 32,18 kg/m² (30,4-34,6) tandis que chez les DG-, l'IMC médian était de 24,84 kg/m² ± (23,72-30,36).

Les valeurs médianes de l'IMC ont évolué de manière croissante au cours des 1er, 2ème et 3ème trimestres au sein des deux groupes de notre population et restaient significativement élevés chez les DG+ (T2 : p=0,006 ; T3 : p=0,006).

Tableau XI : Répartition des gestantes suivant les classes d'IMC au 1er trimestre

	DG- (N=21)	DG+ (N=6)	p-value
< 25 kg/m²	11 (52,4%)	-	**0,021**
≥ 25 kg/m²	10 (47,6%)	6 (100%)	

Toutes les DG+ de l'étude étaient en surpoids ou obèses dès le 1er trimestre. Par contre chez les DG-, la majorité avait un IMC < 25 kg/m² au 1er trimestre (52,4%) et le reste étaient soit en surpoids soit obèses.

3.2.2.3 Pression artérielle

Les pressions artérielles observées au cours de notre étude étaient dans les limites de la normale, aucune patiente n'avait présenté une hypertension gravidique au cours du suivi (tableau XV).

Les pressions artérielles systolique et diastolique médianes des DG+ étaient significativement supérieures à celles des DG aux 2ème et 3ème trimestres.

Tableau XII : Pression artérielle médiane en mmHg des gestantes aux différents trimestres de grossesse.

		DG- Me IQR	DG+ Me IQR	p-value
T1	PAS	110 (104-123)	122,5 (113-127)	0,303
	PAD	69 (65-76)	73 (61-76)	0,756
T2	PAS	107 (102-123)	120 (119-121)	**0,049**
	PAD	61 (58-71)	74 (66-79)	**0,03**
T3	PAS	116 (110-120)	129,5 (127-137)	**0,049**
	PAD	67 (64-73)	80,5 (72-85)	**0,04**

3.3 Caractéristiques biologiques

3.3.1 Glycémie à jeun

Le tableau XVI présente les glycémies à jeun mesurées au cours du suivi dans notre étude.

Les glycémies à jeun médianes (en g/l) étaient normales au sein de la population (T1 : 0,84 g/l ± 0,04 ; T2 : 0,79 g/l ± 0,09 ; T3 : 0,8 g/l ± 0,11). Les glycémies à jeun chez les DG+ étaient supérieures à celles observées chez les DG- avec une différence significative au 1er trimestre (p=0,039).

Tableau XIII : Glycémie à jeun médiane en g/l des gestantes aux différents trimestres de grossesse

	DG-	DG+	p-value
	Me IQR	Me IQR	
T1	0,83 (0,81-0,84)	0,89 (0,82-0,95)	**0,039**
T2	0,78 (0,76-0,83)	0,82 (0,77-0,87)	0,265
T3	0,80 (0,72-0,83)	0,81 (0,74-0,93)	0,396

3.3.2 Leptine sérique

On observe une tendance à la diminution de la leptinémie plus marquée chez les DG- que chez les DG+ du 1er au 3ème trimestre de grossesse (tableau XVII).

Une hyperleptinémie était retrouvée dans les deux groupes au 1er trimestre. La leptinémie était significativement plus élevée chez les DG+ que celles DG- (p-value=0,049).

Tableau XIV : Leptinémie en ng/mL des gestantes aux différents trimestres de grossesse

	DG-	DG+	p-value
	Me IQR	Me IQR	
T1	31,12 (15,6-38,3)	37,84 (34,5-44,4)	**0,049**
T2	26,19 (17,1-35,7)	32,86 (25,3-42,1)	0,38
T3	25,80 (12,3-35,5)	36,15 (24,9-49,3)	0,11

3.3.2.1 Leptinémie et âge

Le tableau XVIII présente les variations de la leptinémie observées chez les gestantes âgées (≥ 30ans) de notre étude. Aucune des DG+ n'étaient âgées de moins de 30 ans.

Tableau XV : Leptinémie en ng/mL chez les gestantes de plus de 30 ans au cours des trois trimestres de grossesse

	DG-		DG+		p-value
	M	σ	M	σ	
T1	28,38	14,60	40,79	9,82	0,088
T2	25,35	12,06	34,30	9,03	0,14
T3	23,15	12,16	40,72	18,72	**0,038**

La leptinémie était plus élevée chez les DG+ que chez les DG- de leur classe d'âge. Ces taux étaient significativement supérieurs pendant le 3ème trimestre. Les taux de leptine tendaient à diminuer au cours de la grossesse chez DG- tandis qu'ils étaient plus ou moins constant chez les DG+ avec une diminution transitoire au 2ème trimestre de grossesse.

Les taux sériques moyens de leptine chez les DG- de moins de 30 ans de notre étude étaient de 28,3 ± 14,18 ng/mL, 30,58 ± 22,63 ng/mL et 29,5 ± 19,50 ng/mL respectivement aux 1er, 2ème et 3ème trimestres.

3.3.2.2 Leptinémie et IMC

La leptinémie était généralement plus élevée chez les DG+ que chez les DG- ayant un IMC supérieur ou égal à 25 kg/m². Cette comparaison n'était cependant pas significative. On notait des tendances différentes entre les deux groupes. La leptinémie tendait à diminuer du 1er au 3ème trimestre de grossesse

avec une augmentation transitoire de la leptinémie au 2ème trimestre. Par contre, chez les DG+ on observait une diminution de la leptinémie entre le 1er et le 2ème trimestre suivie d'une augmentation entre le 2ème et le 3ème trimestre de grossesse.

Tableau XVI : Leptinémie en ng/mL chez les gestantes ayant un IMC ≥ 25 kg/m² au cours des trois trimestres de grossesse

	DG-		DG+		p-value
	M	σ	M	σ	
T1	36,91	11,67	40,79	9,82	0,51
T2	38,08	19,23	34,30	9,03	0,66
T3	34,74	16,55	40,72	18,72	0,51

Les taux sériques de leptine les plus faibles ont été observés chez les gestantes ayant un IMC < 25 kg/m² (uniquement des DG-). Les valeurs moyennes étaient 20,55 ± 11,40 ng/mL, 19 ± 11,58 ng/mL et 18,94 ± 12,53 ng/mL respectivement aux 1er, 2ème et 3ème trimestres.

3.3.2.3 Corrélation entre la leptinémie et les paramètres physiques et biologiques

La leptinémie est influencée à chaque trimestre par certains paramètres physiques et biologiques. Ainsi, on notait une forte corrélation positive entre l'IMC et la leptinémie aux trois trimestres de grossesse (p=0,0001 aux 3 trimestres).

La leptinémie était influencée par le poids à chacun des trimestres de la grossesse. En effet, le poids était fortement corrélé à la leptinémie au cours des trois trimestres (corrélation positive avec p=0,0001 aux 3 trimestres).

La glycémie à jeun influençait fortement la leptinémie pendant les trois trimestres de grossesse (corrélation positive avec p=0,004 aux 1er et 2ème trimestres et p=0,001 au 3ème trimestre).

On ne retrouvait aucune corrélation entre les variations de la leptinémie et les autres paramètres comme l'âge, la pression artérielle systolique et la pression artérielle diastolique.

Le tableau XX présente les corrélations la leptinémie et les paramètres biologiques et physiques au cours de la grossesse.

Tableau XVII : Corrélations entre la leptinémie et paramètres physiques et biologiques

		Coefficient de corrélation (ρ)	p-value
T1	Age	ρ = 0,308	0,12
	Poids	**ρ = 0,852 ***	**0,0001**
	IMC	**ρ = 0,836**	**0,0001**
	Glycémie à jeun	**ρ = 0,538**	**0,004**
	PAS	ρ = 0,309	0,12
	PAD	ρ = 0,168	0,40
T2	Age	ρ = 0,095	0,63
	Poids	**ρ = 0,819**	**0,0001**
	IMC	**ρ = 0,769**	**0,0001**
	Glycémie à jeun	**ρ = 0,542**	**0,004**
	PAS	ρ = 0,239	0,23
	PAD	ρ = 0,117	0,56
T3	Age	ρ = 0,025	0,901
	Poids	**ρ = 0,832**	**0,0001**
	IMC	**ρ = 0,799**	**0,0001**
	Glycémie à jeun	**ρ = 0,619**	**0,001**
	PAS	ρ = 0,117	0,978
	PAD	ρ = 0,206	0,592

ρ : coefficient de corrélation de Spearman, * : corrélation significative

3.3.3 Adiponectine sérique

Le tableau XXI présente l'évolution des taux sériques d'adiponectine au cours des trois trimestres de grossesse.

Les valeurs médianes d'adiponectinémie tendaient à être plus faibles chez les DG+ de la population. Mais la différence observée n'était pas statistiquement significative.

Tableau XVIII : Adiponectinémie en µg/mL des gestantes aux différents trimestres de grossesse

	DG-	DG+	p-value
	Me IQR	Me IQR	
T1	2,98 (2,5-7)	2,69 (1,3-6,5)	0,32
T2	2,92 (2,5-8,2)	2,87 (1,9-4,3)	0,44
T3	3,37 (2,1-8,1)	2,79 (1,7-4,5)	0,44

On notait une tendance à l'augmentation de l'adiponectinémie entre le 1er et le 3ème trimestre de grossesse et ce quelle que soit la population.

3.3.3.1 Adiponectinémie et âge

Le tableau XXII présente les variations de l'adiponectinémie observées chez les gestantes âgées (≥ 30ans) de notre étude. On observait des taux sériques d'adiponectine plus bas chez les DG+ comparativement aux DG- de plus de 30 ans de notre étude au 1er trimestre de grossesse. On remarquait également une tendance à l'augmentation de l'adiponectinémie au cours des 3 trois de grossesse chez les DG+ tandis que chez les DG- âgées de plus de 30ans, la tendance était à la diminution. Cependant ces différences n'étaient pas significatives.

Tableau XIX : Adiponectinémie en µg/mL chez les gestantes de plus de 30 ans par trimestre au sein de la population

	DG-		DG+		p-value
	M	σ	M	σ	
T1	5,62	5,25	3,84	3,14	0,46
T2	5,10	5,05	4,80	5,36	0,91
T3	4,78	3,83	5,25	6,60	0,86

Les taux sériques moyens d'adiponectine chez les DG- de moins de 30 ans de notre étude étaient de 5,05 ± 3,12 µg/mL, 5,85 ± 4,36 µg/mL et 6,0 ± 5,16 µg/mL respectivement aux 1er, 2ème et 3ème trimestres.

3.3.3.2 Adiponectinémie et IMC

Les taux sériques d'adiponectine étaient faibles dans le groupe des gestantes en surpoids ou obèses mais ne variaient pas significativement entre les gestantes DG+ et DG- en surpoids ou obèses au début du suivi. Mais on observait une tendance à la diminution de l'adiponectinémie entre le 1er et le 3ème trimestre de grossesse chez les DG- en surpoids ou obèses tandis que chez les DG+, on notait une tendance à l'augmentation.

Tableau XX : Adiponectinémie en µg/mL chez les gestantes ayant un IMC ≥ 25 kg/m² au cours de notre étude

	DG-		DG+		p-value
	M	σ	M	σ	
T1	3,82	2,81	3,84	3,14	0,99
T2	3,07	1,45	4,80	5,36	0,34
T3	2,98	1,66	5,25	6,60	0,31

L'adiponectinémie était cependant élevée chez les gestantes ayant un IMC normal au premier trimestre de grossesse. Les taux sériques moyens d'adiponectine étaient de 6,68 ± 4,8 µg/mL, 7,69 ± 5,41 µg/mL, 7,64 ± 5,17 µg/mL respectivement aux 1er, 2ème et 3ème trimestres.

3.3.3.3 Corrélation entre l'adiponectinémie et les paramètres physiques et biologiques

L'adiponectinémie était corrélée à plusieurs facteurs physiques et biologiques chez les gestantes à chaque trimestre.

L'IMC était négativement corrélé avec l'adiponectinémie au 1er trimestre (p=0,007).

Il existait également une corrélation négative entre l'adiponectinémie et la glycémie à jeun. Cette corrélation était plus forte et plus significative au premier trimestre (p=0,006) qu'au deuxième trimestre (p=0,019).

La diminution du taux sérique d'adiponectine au 1er trimestre était également associée à une augmentation du poids et de la pression artérielle systolique du 1er trimestre. Le poids et la pression artérielle du 1er trimestre étaient faiblement mais significativement corrélés à l'adiponectinémie au 1er trimestre (corrélation négative) (Poids : p=0,031 ; PAS : p=0,019).

On ne retrouvait plus aucun facteur associé à des variations de l'adiponectinémie au 2ème trimestre en dehors de la glycémie à jeun du 2ème trimestre. Aucun facteur n'influençait la variation d'adiponectinémie au 3ème trimestre. (Tableau XXIV)

Tableau XXI : Corrélations (ρ) entre l'adiponectinémie et les paramètres physiques et biologiques

		Coefficient de corrélation (ρ)	p-value
T1	Age	ρ = 0,056	0,78
	Poids	**ρ = -0,415**	**0,031**
	IMC	**ρ = -0,504**	**0,007**
	Glycémie à jeun	**ρ = -0,571**	**0,006**
	PAS	**ρ = -0,460**	**0,016**
	PAD	ρ = -0,322	0,101
T2	Age	ρ = -0,004	0,985
	Poids	ρ = -0,253	0,202
	IMC	ρ = -0,373	0,055
	Glycémie à jeun	**ρ = -0,447**	**0,019**
	PAS	ρ = -0,147	0,464
	PAD	ρ = -0,080	0,691
T3	Age	ρ = 0,015	0,942
	Poids	ρ = -0,140	0,488
	IMC	ρ = -0,298	0,132
	Glycémie à jeun	ρ = -0,014	0,945
	PAS	ρ = -0,006	0,978
	PAD	ρ = -0,108	0,592

ρ : coefficient de corrélation de Spearman, * : corrélation significative

3.4 Analyse de régression logistique de la survenue du diabète gestationnel

La régression logistique présentée ci-dessous (Tableau XXVII) était statistiquement significative (R^2= 0,155; p-value = 0,017) et montrait que l'augmentation de la leptinémie sérique du 1er trimestre était significativement associée à un risque accru de survenue d'un diabète gestationnel (p=0,04).

Tableau XXII : Régression logistique bivariée utilisant les taux sériques de leptine et d'adiponectine au 1er trimestre pour prédire la survenue du diabète gestationnel.

	Modèle de régression non ajusté			
	OR	Erreur standard	p	[95% IC]
Adiponectinémie T1	1,04	0,20	0,83	0,72 - 1,49
Leptinémie T1	**1,09**	**0,05**	**0,04**	**1,0 - 1,20**

OR : Odd ratio ; p : p-value ; IC : Intervalle de confiance

La régression logistique multivariée a été ensuite réalisée pour tester si l'âge, l'IMC, les pressions artérielles systolique et diastolique, la leptinémie et l'adiponectinémie au 1er trimestre prédisaient significativement la survenue du diabète gestationnel. L'ajout des variables que sont l'âge, l'IMC, les pressions artérielles systolique et diastolique du 1er trimestre au modèle de régression logistique précédent ne mettait aucune de ces variables en lumière en tant que facteur prédictif de la survenue du diabète gestationnel.

4. Discussion

4.1 Intérêt de l'étude

La survenue de complications au cours de la grossesse a toujours constitué une préoccupation. Ce qui justifie les divers protocoles établis en vue de la prévention, du dépistage ou diagnostic précoce et de la prise en charge efficace de ces complications. La recherche de facteurs prédictifs de ces complications comme le diabète gestationnel représente un axe important de la recherche visant à améliorer la prise en charge de la grossesse. Des études antérieures sur cette thématique ont mis en évidence que les taux d'adipokines au premier trimestre de grossesse constitueraient de potentiels facteurs prédictifs du diabète gestationnel. Ce sont donc ces observations qui ont suscité cette étude dont le but était d'explorer les relations entre les taux d'adipokines au 1er trimestre et la survenue du diabète chez des gestantes de la ville de Cotonou.

4.2 Atteinte des objectifs de l'étude

Cette étude a permis d'atteindre les objectifs que nous nous étions assignés. Ainsi cette étude a permis de :

- Etablir le profil sociodémographique et clinique des gestantes ayant développé ou un diabète gestationnel.
- Montrer que les gestantes saines présentaient une tendance à la diminution des taux sériques de leptine plus marquée que celle ayant développé un DG pendant leur grossesse. Tandis que pour l'adiponectinémie, la tendance était à une augmentation au sein des deux groupes de gestantes.
- Montrer qu'au 1er trimestre, les gestantes atteintes de diabète gestationnel présentaient des tendances à l'hypoadiponectinémie et à l'hyperleptinémie.

- Montrer que les taux sériques d'adiponectine étaient influencés par le poids, l'IMC, la pression artérielle systolique au 1er trimestre et par la glycémie à jeun aux deux premiers trimestres de la grossesse.
- Montrer que les taux sériques de la leptine étaient influencés par le poids, l'IMC et la glycémie à jeun au cours des 03 trimestres de grossesse.
- La leptinémie au 1er trimestre était un facteur prédictif de la survenue du diabète gestationnel.

4.3 Validité des résultats

Notre étude était longitudinale à visée analytique. Nous avons effectué un recensement non probabiliste des gestantes dans nos deux centres. Notre méthode d'échantillonnage était non probabiliste (commodité) et consistait au recrutement des gestantes ayant satisfait aux critères de cette étude. Le recueil des informations personnelles (noms, prénoms, âge, situation matrimoniale etc) et cliniques a été fait par nous même avec l'aide d'étudiants de 7ème année de médecine. Les prélèvements sanguins ont été faits par nous et par des techniciens de laboratoire. Le transport vers le laboratoire le jour de la manipulation s'est fait en respectant la chaîne de froid et les échantillons ont été conservés à -20°C pour le dosage de la leptine et de l'adiponectine. Les analyses ont été réalisées sous la conduite des techniciens des différents laboratoires.

Les mesures de certains paramètres physiques ayant été effectuées avec des instruments électroniques, il n'est donc pas exclu que des biais de précision se soient introduits dans nos résultats, selon la sensibilité de ces instruments.

L'échantillonnage de commodité, ne permet pas toujours d'obtenir un échantillon représentatif de la population. Nos résultats de ce fait pourraient ne pas être systématiquement généralisés à toute la population de Cotonou.

Cependant, les résultats que nous avons obtenus permettront de générer des hypothèses pour la réalisation d'études épidémiologiques ultérieures avec des populations de taille plus importante.

4.4 Analyse des résultats

4.4.1 Fréquence du diabète gestationnel au cours de notre étude

Après recrutement, notre population d'étude était de 27 gestantes dont 6 avaient développé un diabète gestationnel au cours du suivi soit une fréquence du DG de 22,2%. Cette fréquence est comparable à celles retrouvées dans les populations d'Arabie Saoudite (22,9%) selon la méta-analyse de Lee et al en 2018 [91] et du Cameroun (20.5%) selon Egbé et al en 2018 [92]. Cette fréquence est supérieure à celle observée dans la population américaine (11,1%) selon Liu et al en 2019 [93] et la population ghanéenne (8,5%) selon Boadu et al en 2022 [94]. Les différences ainsi observées pourraient s'expliquer par la différence des tailles d'échantillon mais également des caractéristiques de chaque population.

4.4.2 Caractéristiques générales de l'échantillon

Dans notre étude, les femmes ayant développé un diabète gestationnel (DG+) au cours du suivi étaient toutes âgées d'au moins 30ans et l'âge médian était de 30 ans tandis que les femmes ne l'ayant pas développé (DG-) étaient majoritairement des femmes de moins de 30ans et l'âge médian était de 29 ans. Cette médiane d'âge chez les DG+ (30ans) était similaire aux moyennes d'âge obtenues par Awede et al au Bénin en 2017 (29,92 ans) [95] et par Francis et al aux Etats Unis en 2020 (30,5 ans) [96]. Cependant l'âge médian des DG+ était inférieur aux moyennes retrouvées chez Yeboah et al au Ghana en 2016 (33,7 ans) [97] et chez Guelfi et al en Australie en 2017 (34,4 ans) [98]. La médiane d'âge retrouvée dans notre population de DG- (29 ans) était semblable aux moyennes d'âge observées au Ghana selon Yeboah et al en 2016 (28,8 ans) [97] et chez Awede et al (28,17 ans) [95]. Par contre l'âge médian des DG- était supérieur à

celui de Mohammadi et al en Iran en 2017 (26,40 ans) [1] et Madhu et al en Inde en 2019 (24,16 ans) [99]. Ceci nous fait évoquer le lien entre la survenue du DG et l'âge maternel. La prévalence du DG est plus élevée au sein des populations de gestantes âgées, l'âge maternel avancé constituant un facteur de risque d'augmentation de l'insulinorésistance.

4.4.3 Caractéristiques physiques de la population

Obésité et Surpoids

L'indice de masse corporelle (IMC) médian chez les DG+ était significativement supérieur à celui observé chez les DG- tout au long de la grossesse. Nos résultats étaient similaires à ceux de Karasek et al en République Tchèque en 2022 [100] à la différence qu'ils retrouvaient des médianes d'IMC par trimestre plus faibles dans leur études. Ceci s'expliquerait par le fait que chez Karasek et al, seules les gestantes DG+ diagnostiquées au 1er trimestre aient été sélectionnées (15 semaines d'aménorrhée) et que des mesures hygiéno-diététiques pour toutes et une insulinothérapie chez 30% parmi elles aient été instaurées dès le diagnostic posé. La mise en place précoce du traitement réduirait les prises de poids au cours de ces grossesses en réduisant l'accumulation de graisses [101].

4.4.4 Taux sériques de leptine et d'adiponectine

4.4.4.1 Taux sériques de leptine dans l'échantillon

Les valeurs médianes de la leptinémie chez les DG+ (T1 : 37,8 ng/mL ; T2 : 32,8 ng/mL ; T3 : 36,1 ng/mL) tendaient à être supérieures à celles des DG- (T1 : 31,1 ng/mL ; T2 : 26,19 ng/mL ; T3 : 25,8 ng/mL) tout au long de la grossesse. Les taux sériques de leptine retrouvés au sein de notre population étaient similaires à ceux obtenus par Francis et al chez qui les taux de leptine chez les DG+ étaient supérieurs à ceux des DG-. [96]. On retrouvait une leptinémie significativement élevée chez les DG+ au 1er trimestre comparativement aux DG-

C'est le cas de Guelfi et al [98] et de Awede et al [95]. Ces valeurs pourraient refléter la résistance à la leptine au niveau hypothalamique (inflammation, altération de la signalisation de la leptine) induite par l'obésité [102]. Ce phénomène est lié à l'action des protéines SOCS3 et PTPB qui altèrent la transduction du signal de la leptine au niveau de son récepteur. Nos gestantes étaient pour la majorité en surpoids ou obèses (DG+ et DG), ce qui serait alors tout à fait plausible.

La leptinémie avait une évolution décroissante au cours de la grossesse surtout parmi les DG-. Ce qui contredit les résultats obtenus par Pijanović et al en Serbie en 2017 [103] mais également ceux de Francis et al [96] et Awede et al [95] qui montraient une augmentation de la leptinémie au fur et à mesure de l'évolution de la grossesse. Concernant les DG+ de notre étude, cette diminution était observée entre le 1er et le 2ème trimestre de grossesse et suivie d'une augmentation au 3ème trimestre similaires à celles du 1er trimestre. Nos résultats étaient contraires à ceux de Francis et al [96], de Guelfi et al [98], Awede et al [95] et Ngala et al au Ghana en 2017 [104] qui présentaient une augmentation des taux de leptine entre le 1er et le 2ème trimestres. Ceci pourrait s'expliquer par les variations de l'index de la concentration de leptine par unité de poids corporel. En effet, il est très important en début de grossesse surtout chez la gestante obèse et tend à diminuer au cours de l'évolution de la gestation. Mais également, on estimerait que cet index de la concentration de leptine varierait avec le pourcentage de matières grasses et du gain pondéral chez les gestantes [105] [106] [107]. Bien que les mécanismes de sécrétion de la leptine par le placenta ne soient pas totalement élucidés, ce dernier constitue un important site de sécrétion de la leptine pendant la grossesse [108]. L'étude de ces pistes de réflexion permettraient d'améliorer la compréhension des mécanismes de sécrétion de la leptine chez la femme béninoise.

4.4.4.2 Taux sériques d'adiponectine dans l'échantillon

L'adiponectinémie chez les DG+ (T1 : 2,6 µg/mL ; T2 : 2,8 µg/mL ; T3 : 2,7 µg/mL) était inférieure à celle des DG- (T1 : 2,98 µg/mL ; T2 : 2,9 µg/mL ; T3 : 3,3 µg/mL) tout au long de la grossesse. Nos résultats étaient similaires à ceux de Francis et al aux Etats-Unis en 2020 (chez les DG+ à T1 : 3 µg/mL ; T2 : 2,8 µg/mL ; T3 : 2,5 µg/mL et chez les DG- à T1 : 4 µg/mL ; T2 : 3,75µg/mL ; T3 : 3,5µg/mL) [96] mais différents de ceux de Karasek et al (chez les DG+ à T1 : 8,9 µg/mL ; T2 : 8,9 µg/mL ; T3 : 9,0 µg/mL et chez les DG- à T1 : 11,1 µg/mL ; T2 : 10,2 µg/mL ; T3 : 9,1 µg/mL) [100]. Des valeurs bien plus élevées allant jusqu'à 50 fois celles observées au cours de notre étude ont été rapportées par Awede et al en 2017 au Bénin (chez les DG+ à T2 : 110,86 µg/mL et chez les DG- à T1 : 82,83 µg/mL ; T2 : 76,31 µg/mL) [95]. L'hypoadiponectinémie relative observée chez les diabétiques de notre étude pourrait s'expliquer par l'insulinorésistance accrue de ces dernières.

Au cours de notre étude, l'adiponectinémie tendait à augmenter entre le 1er et le 2ème trimestre puis à diminuer entre le 2ème et le 3ème trimestre chez les diabétiques. Par contre chez les gestantes normales, elle tendait à diminuer entre les deux premiers trimestres puis à augmenter après le 2ème trimestre. Nos résultats étaient en opposition avec ceux de Lacroix et al au Canada en 2013 [109] et ceux de Noureldeen et al en 2013 en Arabie Saoudite [110] chez qui l'évolution des taux sériques d'adiponectine se faisait en diminuant entre les trimestres dans les deux groupes de gestantes. La diminution graduelle des taux d'adiponectine sérique seraient liés au phénomène d'ubiquitinylation et de dégradation de l'adiponectine. L'augmentation de l'adiponectinémie après le second trimestre chez les normo-gestantes de notre étude seraient une particularité des gestantes africaines liée à l'inhibition de l'ubiquitinylation par l'insuline. L'augmentation de l'adiponectinémie entre les deux premiers trimestres chez les diabétiques

pourraient s'expliquer par une hyperactivité insulinique responsable de l'inhibition marquée du phénomène d'ubiquitination [111].

4.4.5 Facteurs influençant les variations sériques d'adipokines au sein de notre population d'étude

4.4.5.1 Facteurs influençant la leptinémie pendant la grossesse

Les gestantes DG+ avaient toutes plus de 30 ans et présentaient les taux de leptine les plus élevés de notre étude comparativement aux DG- âgées (≥30ans) et jeunes (<30ans). La littérature décrit une augmentation de l'insulinorésistance avec l'âge maternel. Cette insulinorésistance peut entraîner la survenue d'un diabète gestationnel et donc des variations d'adipokines concomitantes [112]. Cependant la corrélation que nous avons effectuée entre la leptinémie et différentes variables ne retrouvait pas d'effet de l'âge sur la variation de la leptinémie. Ces résultats contredisaient ceux de Bawah et al au Ghana en 2019 [113]. Ces derniers ont retrouvé une corrélation positive significative entre l'âge et la leptinémie au cours de la grossesse (1er trimestre). Ces discordances pourraient s'expliquer par les différences dans la taille de nos échantillons.

Les DG+ de notre étude présentaient les taux les plus élevés de leptine sérique lorsqu'elles ont toutes été classés suivant les tranches d'IMC (< 25 kg/m² et ≥ 25 kg/m²). On retrouvait une certaine similarité entre ces résultats et ceux de Tsiotra et al en Grèce en 2018 [114] qui avaient retrouvé au 3ème trimestre de grossesse une élévation de la leptinémie chez les gestantes obèses [DG+ : (OB+ : 37,27 ng/mL ; OB- : 8,83 ng/mL) et DG- : (OB+ : 31,45 ng/mL ; OB- : 19,27 ng/mL). De plus, nous avions au cours de notre étude une corrélation positive significative entre la leptinémie et l'IMC tout au long de la grossesse (T1 : ρ=0,83 ; p=0,0001 ; T2 : ρ=0,76 ; p=0,0001 ; T3 : ρ=0,79 ; p=0,0001). Nos observations étaient similaires à celles de Guelfi et al (T1 : ρ=0,72 ; p<0,05 ; T2 : ρ=0,70 ; p=0,05) [98] et Tsiotra et al (r=0,64 ; p<0,001) et contredisaient celles

de Bawah et al (T1 : r=0,15; p=0,06) [113] qui ne retrouvaient pas de corrélation entre la leptinémie et l'IMC au cours de la grossesse. Les gestantes de l'étude de Bawah et al présentaient des IMC moyens plus faibles que ceux des gestantes de notre étude. L'augmentation de l'IMC au cours de la grossesse s'explique entre autres par l'accumulation des graisses au niveau du tissu adipeux ce qui pourrait expliquer l'augmentation des taux de leptine secrété par ce tissu [115]. Cette hypothèse pourrait expliquer cette corrélation entre la leptinémie sérique et l'IMC au cours de la grossesse.

Au cours de notre étude, la glycémie à jeun était positivement corrélée à la leptinémie pendant la grossesse (T1 : ρ=0,53 ; p=0,004 ; T2 : ρ=0,54 ; p=0,004 ; T3 : ρ=0,61 ; p=0,001). Ce qui confirme les résultats de Francis et al [96] qui retrouvait une corrélation positive avec la glycémie à jeun au 1er trimestre (r=0,22 ; p<0,01). La résistance à la leptine et l'altération de la signalisation de la leptine dans l'homéostasie énergétique participent aux mécanismes d'insulinorésistance et à la diminution de la sensibilité à l'insuline au niveau périphérique (foie et muscles squelettiques) [102]. Ceci expliquerait donc l'augmentation de la glycémie à jeun lors d'une hyperleptinémie.

Le poids était positivement corrélé à la leptinémie au cours de notre étude (T1 : ρ=0,85 ; p=0,0001 ; T2 : ρ=0,81 ; p=0,0001 ; T3 : ρ=0,83 ; p=0,0001). Nos résultats confirment ceux de Fattah et al en Irlande en 2011 [116] qui ont retrouvé une corrélation positive entre le poids maternel au premier trimestre et la leptinémie. La grossesse est caractérisée par une augmentation de la prise alimentaire surtout en début de grossesse afin d'assurer les réserves nécessaires au développement du fœtus. Ces réserves se constituent principalement sous formes de graisses au niveau du tissu adipeux augmentant ainsi le masse grasse corporelle et par ricochet le poids maternel. Ce qui expliquerait l'augmentation des taux sériques de leptine. Ceci étant les variations du poids corporel ne dépendent pas uniquement de l'augmentation de la masse grasse corporelle. Le

développement du fœtus et du placenta au cours de la grossesse participe à l'augmentation du poids corporelle. Le placenta secrète également de la leptine. Nous pouvons aisément comprendre la linéarité positive du poids et de la leptinémie au cours de grossesse.

4.4.5.2 Facteurs influençant l'adiponectinémie pendant la grossesse

Des corrélations de différents facteurs ont été obtenues avec l'adiponectinémie uniquement au 1er et 2ème trimestre. L'adiponectinémie était négativement corrélée au 1er trimestre avec le poids (ρ=-0,41 ; p=0,031), l'IMC (ρ=-0,50 ; p=0,007) et la glycémie à jeun (ρ=-0,57 ; p=0,006) et uniquement avec la glycémie à jeun au 2ème trimestre (ρ=-0,44 ; p=0,019). Nos résultats étaient similaires à ceux de Karasek et al [100], Lacroix et al [109] et Siddiqui et al [117] qui avaient tous retrouvé une corrélation négative significative l'IMC (ρ=-0,39 ; p<0,05), (r=-0,30 ; p<0,0001) et (ρ=-0,29 ; p<0,05)] au 1er trimestre. Karasek et al avaient trouvé une corrélation négative significative avec le poids (ρ=-0,34 ; p<0,05), et à la glycémie à jeun (ρ=-0,38 ; p<0,05) au 1er trimestre. Nos résultats montraient que les taux d'adiponectine diminuaient avec l'augmentation du poids, de l'IMC et de la glycémie à jeun. Cette relation était d'autant plus importante au premier trimestre. Ceci montrerait l'implication de l'adiponectine dans les mécanismes d'adaptation de la mère à la gestation. En effet une diminution de l'adiponectinémie expliquerait le phénomène d'insulinorésistance physiologique en début de gestation permettant l'accumulation des acides gras et des triglycérides et la diminution de l'absorption tissulaire de glucose.

4.4.6 Facteurs prédictifs du diabète gestationnel

Parmi les différents facteurs étudiés dans notre étude, la leptinémie au 1er trimestre était le seul facteur associé à la survenue d'un diabète gestationnel. La régression logistique que nous avons effectuée retrouvait une association entre le

diabète gestationnel et la leptinémie du 1er trimestre tel que des taux élevés de leptine en début de grossesse pouvaient être un indicateur du risque de survenue de la maladie (OR=1,09 ; IC 95% (1,0-1,20) ; p=0,04). Par contre, aucune association n'avait été retrouvé entre l'adiponectinémie du premier trimestre et la survenue du diabète gestationnel (OR=1,04 ; IC 95% (0,72-1,49) ; p=0,83).

La littérature retrouvait des résultats mitigés surtout par rapport à nos résultats en ce qui concerne l'adiponectinémie au 1er trimestre. Ainsi Bawah et al [113] retrouvait des résultats similaires aux nôtres pour la leptinémie. Ils montraient une corrélation positive significative entre la leptinémie du premier trimestre et la survenue du diabète gestationnel (r=0,594 ; p≤0,01), mais également un risque de survenue du diabète gestationnel associé à la leptinémie du premier trimestre (OR=1,166 ; IC 95% (1,104-1,233) ; p≤0,0001).

Francis et al [96] retrouvaient que les taux élevés de leptine sérique au 1er trimestre étaient associés à un risque accru de survenue du diabète gestationnel (OR=3,56 ; IC 95% (1,66-7,64) ; p<0,0001). Selon eux, les taux les plus faibles d'adiponectine au premier trimestre étaient associés à une augmentation du risque de survenue du diabète gestationnel (OR=0,14 ; IC 95% (0,09-0,46) ; p<0,0001).

Les résultats de Bozkurt et al en Autriche en 2018 [118] montraient que la leptinémie (OR=0,66 ; IC 95% (0,57-0,74) et l'adiponectinémie (OR=0,67 ; IC 95% (0,57-0,77) du 1er trimestre montrait une prédictibilité modérée à faible pour la manifestation du diabète gestationnel.

Selon Madhu et al en Inde en 2019 [99] les taux bas d'adiponectinémie au premier trimestre étaient un très bon facteur de risque de survenue du diabète gestationnel. Ce même constat avait été fait par Corcoran et en Irlande en 2018 [119] qui identifiait un risque non négligeable de survenue du diabète gestationnel associé à des taux faibles d'adiponectine au premier trimestre (OR=3,3 ; IC 95% (1,65-6,7) ; p=0,0008). Mohammadi et al [1] retrouvaient également qu'une

augmentation des taux d'adiponectine étaient associés à une diminution de 32% du risque de survenue du DG (OR=0,68 ; IC 95% (0,52-0,89) ; p<0,004).

Les résultats de ces différents auteurs sur la leptinémie du 1er trimestre s'inscrivent dans la même ligne que ceux que nous avons décrits dans notre étude. Ils soulignent pour nous la présence d'un probable état de résistance à la leptine chez nos gestantes dès le premier trimestre. Cet état de fait explique la diminution ou l'altération de la signalisation de la leptinémie au niveau central et mais surtout périphérique, responsable d'une altération des effets de la leptine sur la fonction de l'insuline au niveau des organes participant au métabolisme glucidique (foie et muscles squelettiques). Ce mécanisme serait encore plus plausible chez les femmes en surpoids et obèses bien avant le début de la grossesse qui seraient déjà dans un état de résistance à la leptine antérieur à la grossesse.

L'adiponectinémie du premier trimestre constituait dans la majorité des études retrouvées un facteur prédictif non négligeable de la survenue du diabète gestationnel. L'adiponectine intervient dans le maintien de la sensibilité à l'insuline au niveau périphérique et contribue au métabolisme des acides gras et des glucides. Comme retrouvé dans la littérature, les taux d'adiponectine étaient très bas dans notre population de gestantes majoritairement obèses ou en surpoids et ceci indépendamment du fait qu'elles aient présenté ou non un diabète gestationnel. Cet état de fait n'a cependant pas permis de définir l'adiponectinémie du premier trimestre comme un facteur prédictif du diabète gestationnel nous faisant évoquer la même hypothèse que Ebert et al en Allemagne en 2020 selon laquelle les variations d'adiponectinémie étaient indépendantes du statut diabétique ou non des gestantes mais étaient seulement caractéristiques de la grossesse [120]. Cependant, la taille de notre échantillon pourrait expliquer les résultats divergents de ceux de la littérature que nous avons obtenue.

Cette discussion soulève donc de nouvelles interrogations sur le rôle exact de l'adiponectinémie dans la physiologie de la grossesse et de la physiopathologie du diabète gestationnel ainsi que les facteurs qui y sont associés.

Il serait donc intéressant d'étudier l'interaction réelle existant entre la leptinémie, l'adiponectinémie et l'activité des cellules β avant et pendant la grossesse normale ou celle compliquée d'un diabète gestationnel.

Conclusion et suggestions

La présente étude, portant sur les variations des concentrations plasmatiques d'adiponectine et de leptine au cours du diabète gestationnel chez les gestantes du CNHU-HKM et le CHU-MEL de Cotonou, a permis de montrer que les taux d'adiponectine étaient diminués chez les gestantes ayant développé un diabète gestationnel tandis que les taux de leptine étaient augmentés chez ces dernières et ce tout au long de la grossesse.

Elle a retrouvé une corrélation de l'adiponectinémie avec le poids, l'indice de masse corporelle au 1er trimestre et avec la glycémie à jeun aux deux premiers trimestres de la grossesse. Elle a permis également d'établir une corrélation entre la leptinémie et le poids, l'IMC et la glycémie à jeun pendant les 3 trimestres de la grossesse et de définir la leptinémie du 1er trimestre comme un facteur prédictif de la survenue du diabète gestationnel.

Ces données suggèrent une relation entre la leptinémie et la survenue du diabète gestationnel. Une cohorte prospective longitudinale de plus grande ampleur permettra de mieux élucider cette relation.

Nous formulons les suggestions ci-après :

- **A l'endroit des autorités politico-administratives :**

- Allouer des fonds pour le financement de la recherche en santé.
- Bien équiper nos laboratoires pour une meilleure optimisation des recherches scientifiques.
- Rendre effective la couverture sanitaire pour tous.

- **A l'endroit des autorités sanitaires**

- Mettre en œuvre des activités d'information, d'éducation et de communication à l'endroit des femmes présentant des facteurs de risque de survenue du diabète gestationnel gestantes ou présentant un désir de grossesse.
- Mettre en œuvre des activités d'information, d'éducation et de communication à l'endroit des populations, pour la sensibilisation sur les facteurs de risques des maladies cardiovasculaires et métaboliques.

- **A l'endroit du personnel médical**

- Favoriser le dépistage précoce du diabète gestationnel.
- Favoriser la collaboration multidisciplinaire pour une prise en charge efficiente de la maladie.
- Se former sur la prise en charge adéquate du diabète gestationnel pour améliorer la qualité de prise en charge, éviter la survenue des complications à court et long termes pour la mère et le fœtus.

- **A l'endroit des populations particulièrement les femmes en âge de procréer**

- Opter pour une alimentation pauvre en graisse, sucre et sel, mais riche en fruits et légumes.
- Éviter le plus possible les situations de sédentarité.
- Pratiquer une activité physique efficace et régulière en saisissant toutes les occasions (y compris les travaux domestiques).
- Aller dès les premières semaines de grossesse en consultation prénatale et se faire suivre de façon adéquate.
- Opter très tôt pour des mesures hygiéno-diététiques et une activité physique régulière pendant la grossesse qu'on présente ou non des facteurs de risque du diabète gestationnel.

Références

[1] Mohammadi T, Paknahad Z. Adiponectin Concentration in Gestational Diabetic Women: a Case-Control Study. Clin Nutr Res 2017;6:267. https://doi.org/10.7762/cnr.2017.6.4.267.
[2] Muche AA, Olayemi OO, Gete YK. Prevalence and determinants of gestational diabetes mellitus in Africa based on the updated international diagnostic criteria: a systematic review and meta-analysis. Arch Public Health 2019;77:36. https://doi.org/10.1186/s13690-019-0362-0.
[3] Honliasso AK. Diabète et grossesse : Etude préliminaire à propos de 7 cas recensés dans les maternités de CNHU de Cotonou et du district urbain de Cotonou I. Thèse. UAC/FSS, 1988.
[4] Jérôme C S, Mshs L, C. T-A, A. K, E. T, Jl D, et al. Risk Factors of Gestational Diabetes Mellitus in a Reference Maternal Health Care Centre in Southern Benin. Adv Diabetes Metab 2017;5:53–8. https://doi.org/10.13189/adm.2017.050401.
[5] Wójcik M, Chmielewska-Kassassir M, Grzywnowicz K, Woźniak L, Cypryk K. The relationship between adipose tissue-derived hormones and gestational diabetes mellitus (GDM). Endokrynol Pol 2014;65:9. https://doi.org/awede.
[6] Atègbo J-M, Grissa O, Yessoufou A, Hichami A, Dramane KL, Moutairou K, et al. Modulation of Adipokines and Cytokines in Gestational Diabetes and Macrosomia. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:4137–43. https://doi.org/10.1210/jc.2006-0980.
[7] Riskin-Mashiah S, Damti A, Younes G, Auslender R. First trimester fasting hyperglycemia as a predictor for the development of gestational diabetes mellitus. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2010;152:163–7. https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2010.05.036.
[8] de Gennaro G, Palla G, Battini L, Simoncini T, Del Prato S, Bertolotto A, et al. The role of adipokines in the pathogenesis of gestational diabetes mellitus. Gynecol Endocrinol 2019;35:737–51. https://doi.org/10.1080/09513590.2019.1597346.
[9] Retnakaran R, Hanley AJG, Raif N, Connelly PW, Sermer M, Zinman B. Reduced Adiponectin Concentration in Women With Gestational Diabetes. Diabetes Care 2004;27:799–800. https://doi.org/10.2337/diacare.27.3.799.
[10] Awede B, Adehan G, Lawani S, Denakpo J, Djrolo F, Amoussou M. CHANGES IN SERUM LEPTIN AND ADIPONECTIN LEVELS IN BENINESE PREGNANT WOMEN n.d.:5.
[11] Magliano DJ, Boyko EJ. International Diabetes Federation Atlas 10th 2021.
[12] Al-Badri MR, Zantout MS, Azar ST. The role of adipokines in gestational diabetes mellitus. Ther Adv Endocrinol Metab 2015;6:103–8. https://doi.org/10.1177/2042018815577039.
[13] American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes—2021*. Diabetes Care 2021;44:S15–33. https://doi.org/10.2337/dc21-S002.

[14] Punthakee Z, Goldenberg R, Katz P. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome. Can J Diabetes 2018;42:S10–5. https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2017.10.003.
[15] Gan D, International Diabetes Federation. Diabetes atlas 2000. Brussels: International Diabetes Federation; 2000.
[16] Dossou E. Contribution à l'étude de Diabète Gestationnel à Cotonou. UAC/FSS, 2013.
[17] Paulo MS, Abdo NM, Bettencourt-Silva R, Al-Rifai RH. Gestational Diabetes Mellitus in Europe: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prevalence Studies. Front Endocrinol 2021;12:691033. https://doi.org/10.3389/fendo.2021.691033.
[18] Plows J, Stanley J, Baker P, Reynolds C, Vickers M. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. Int J Mol Sci 2018;19:3342. https://doi.org/10.3390/ijms19113342.
[19] Kamina P. Anatomie Clinique Thorax et Abdomen. 3è. MALOINE; 2014.
[20] Anatomie du pancréas. Serv Chir Générale Dig Hôp St-Antoine n.d. https://chirurgie-digestive-sat.aphp.fr/chirurgie/pancreatectomies/anatomie-du-pancreas/ (accessed November 28, 2022).
[21] Bessaguet F, Desmoulière A. Le Pancréas 2021.
[22] Daniel S. Longnecker. Anatomy and Histology of the Pancreas 2021:24. https://doi.org/10.3998/panc.2021.01.
[23] Bougrassa S. Pancréas Endocrine 2019.
[24] Abraham L. KIERSZENBAUM. Histologie Et Biologie Cellulaire.pdf. 1ère. Rue des Minimes 39 B-1000 Bruxelles: De Boeck Université; 2006.
[25] Frühbeck G, Gomez-Ambrosi J. 2005 Adipose Tissue.pdf 2005.
[26] Unamuno X, Frühbeck G, Catalán V. Adipose Tissue. Encycl. Endocr. Dis., Elsevier; 2019, p. 370–84. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.65163-2.
[27] Frühbeck G. Overview of Adipose Tissue and Its Role in Obesity and Metabolic Disorders. In: Yang K, editor. Adipose Tissue Protoc., vol. 456, Totowa, NJ: Humana Press; 2008, p. 1–22. https://doi.org/10.1007/978-1-59745-245-8_1.
[28] Bastard J-P, Fève B, editors. Physiology and Physiopathology of Adipose Tissue. Paris: Springer Paris; 2013. https://doi.org/10.1007/978-2-8178-0343-2.
[29] Eckel J. Adipose Tissue. Cell. Secretome Organ Crosstalk, Elsevier; 2018, p. 9–63. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809518-8.00002-7.
[30] Esteve Ràfols M. Adipose tissue: Cell heterogeneity and functional diversity. Endocrinol Nutr Engl Ed 2014;61:100–12. https://doi.org/10.1016/j.endoen.2014.02.001.
[31] Trivett C, Lees ZJ, Freeman DJ. Adipose tissue function in healthy pregnancy, gestational diabetes mellitus and pre-eclampsia. Eur J Clin Nutr 2021;75:1745–56. https://doi.org/10.1038/s41430-021-00948-9.

[32] Kaikaew K, Grefhorst A, Visser JA. Sex Differences in Brown Adipose Tissue Function: Sex Hormones, Glucocorticoids, and Their Crosstalk. Front Endocrinol 2021;12:652444. https://doi.org/10.3389/fendo.2021.652444.
[33] Wu J, Cohen P, Spiegelman BM. Adaptive thermogenesis in adipocytes: Is beige the new brown? Genes Dev 2013;27:234–50. https://doi.org/10.1101/gad.211649.112.
[34] Wu J, Boström P, Sparks LM, Ye L, Choi JH, Giang A-H, et al. Beige Adipocytes Are a Distinct Type of Thermogenic Fat Cell in Mouse and Human. Cell 2012;150:366–76. https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.05.016.
[35] Jeanson Y, Carrière A, Casteilla L. A New Role for Browning as a Redox and Stress Adaptive Mechanism? Front Endocrinol 2015;6. https://doi.org/10.3389/fendo.2015.00158.
[36] Bartelt A, Heeren J. Adipose tissue browning and metabolic health. Nat Rev Endocrinol 2014;10:24–36. https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.204.
[37] Sidossis L, Kajimura S. Brown and beige fat in humans: thermogenic adipocytes that control energy and glucose homeostasis. J Clin Invest 2015;125:478–86. https://doi.org/10.1172/JCI78362.
[38] Li M-D. Leptin and Beyond: An Odyssey to the Central Control of Body Weight. Yale J Biol Med 2011;84:1–7.
[39] Leptin (OB). WwwRndsystemsCom n.d. https://www.rndsystems.com/resources/articles/leptin-ob (accessed January 26, 2023).
[40] Geffroy S, De Vos P, Staels B, Duban B, Auwerx J, de Martinville B. Localization of the Human OB Gene (OBS) to Chromosome 7q32 by Fluorescence in Situ Hybridization. Genomics 1995;28:603–4. https://doi.org/10.1006/geno.1995.1201.
[41] Zhang F, Chen Y, Heiman M, DiMarchi R. Leptin: Structure, Function and Biology. Vitam. Horm., vol. 71, Elsevier; 2005, p. 345–72. https://doi.org/10.1016/S0083-6729(05)71012-8.
[42] Münzberg H, Morrison CD. Structure, production and signaling of leptin. Metabolism 2015;64:13–23. https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.09.010.
[43] Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, et al. Serum Immunoreactive-Leptin Concentrations in Normal-Weight and Obese Humans. N Engl J Med 1996;334:292–5. https://doi.org/10.1056/NEJM199602013340503.
[44] Sandhofer A, Laimer M, Ebenbichler CF, Kaser S, Paulweber B, Patsch JR. Soluble Leptin Receptor and Soluble Receptor-Bound Fraction of Leptin in the Metabolic Syndrome. Obes Res 2003;11:760–8. https://doi.org/10.1038/oby.2003.106.
[45] Laimer M, Ebenbichler CF, Kaser S, Sandhofer A, Weiss H, Nehoda H, et al. Weight Loss Increases Soluble Leptin Receptor Levels and the Soluble Receptor Bound Fraction of Leptin. Obes Res 2002;10:597–601. https://doi.org/10.1038/oby.2002.81.

[46] Xie L, O'Reilly CP, Chapes SK, Mora S. Adiponectin and Leptin are Secreted Through Distinct Trafficking Pathways in Adipocytes. Biochim Biophys Acta 2008;1782:99–108. https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2007.12.003.
[47] Gomez-Navarro N, Miller E. Protein sorting at the ER–Golgi interface. J Cell Biol 2016;215:769–78. https://doi.org/10.1083/jcb.201610031.
[48] Coppack SW, Pinkney JH, Mohamed-Ali V. Leptin production in human adipose tissue. Proc Nutr Soc 1998;57:461–70. https://doi.org/10.1079/PNS19980066.
[49] Martínez-Sánchez N. There and Back Again: Leptin Actions in White Adipose Tissue. Int J Mol Sci 2020;21:6039. https://doi.org/10.3390/ijms21176039.
[50] Bradley RL, Cheatham B. Regulation of ob gene expression and leptin secretion by insulin and dexamethasone in rat adipocytes. Diabetes 1999;48:272–8. https://doi.org/10.2337/diabetes.48.2.272.
[51] Barr VA, Malide D, Zarnowski MJ, Taylor SI, Cushman SW. Insulin Stimulates Both Leptin Secretion and Production by Rat White Adipose Tissue. Endocrinology 1997;138:4463–72. https://doi.org/10.1210/endo.138.10.5451.
[52] Greco M, De Santos M, Comandè A, Lucia Belsito E. Leptin Activity Modulators And Their Pharmaceutical Applications. 16 July 2021 2021:19. https://doi.org/10.3390/biom11071045.
[53] Cottrell EC, Mercer JG. Leptin Receptors. In: Joost H-G, editor. Appetite Control, vol. 209, Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2012, p. 3–21. https://doi.org/10.1007/978-3-642-24716-3_1.
[54] Sweeney G. Leptin signalling. Cell Signal 2002;14:655–63. https://doi.org/10.1016/S0898-6568(02)00006-2.
[55] Allison MB, Myers MG. Connecting leptin signaling to biological function. J Endocrinol 2014;223:T25–35. https://doi.org/10.1530/JOE-14-0404.
[56] Frühbeck G. Intracellular signalling pathways activated by leptin. Biochem J 2006;393:7–20. https://doi.org/10.1042/BJ20051578.
[57] Hegyi K. Leptin-induced signal transduction pathways. Cell Biol Int 2004;28:159–69. https://doi.org/10.1016/j.cellbi.2003.12.003.
[58] Picó C, Palou M, Pomar CA, Rodríguez AM, Palou A. Leptin as a key regulator of the adipose organ. Rev Endocr Metab Disord 2022;23:13–30. https://doi.org/10.1007/s11154-021-09687-5.
[59] Li Y, Ding L, Hassan W, Abdelkader D, Shang J. Adipokines and Hepatic Insulin Resistance. J Diabetes Res 2013;2013:1–8. https://doi.org/10.1155/2013/170532.
[60] Steyn FJ, Chen C. Adiponectin. Handb. Biol. Act. Pept., Elsevier; 2013, p. 983–9. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-385095-9.00130-5.

[61] Heiker JT, Kosel D, Beck-Sickinger AG. Molecular mechanisms of signal transduction via adiponectin and adiponectin receptors. Biol Chem 2010;391. https://doi.org/10.1515/bc.2010.104.
[62] D'Ippolito S, Tersigni C, Scambia G, Di Simone N. Adipokines, an adipose tissue and placental product with biological functions during pregnancy. BioFactors 2012;38:14–23. https://doi.org/10.1002/biof.201.
[63] Frühbeck G, Gómez-Ambrosi J, Muruzábal FJ, Burrell MA. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. Am J Physiol-Endocrinol Metab 2001;280:E827–47. https://doi.org/10.1152/ajpendo.2001.280.6.E827.
[64] Halleux CM, Takahashi M, Delporte ML, Detry R, Funahashi T, Matsuzawa Y, et al. Secretion of Adiponectin and Regulation of apM1 Gene Expression in Human Visceral Adipose Tissue. Biochem Biophys Res Commun 2001;288:1102–7. https://doi.org/10.1006/bbrc.2001.5904.
[65] Motoshima H, Wu X, Sinha MK, Hardy VE, Rosato EL, Barbot DJ, et al. Differential Regulation of Adiponectin Secretion from Cultured Human Omental and Subcutaneous Adipocytes: Effects of Insulin and Rosiglitazone. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:5662–7. https://doi.org/10.1210/jc.2002-020635.
[66] Hajri T, Tao H, Wattacheril J, Marks-Shulman P, Abumrad NN. Regulation of adiponectin production by insulin: interactions with tumor necrosis factor-α and interleukin-6. Am J Physiol-Endocrinol Metab 2011;300:E350–60. https://doi.org/10.1152/ajpendo.00307.2010.
[67] Pereira RI, Draznin B. Inhibition of the phosphatidylinositol 3′-kinase signaling pathway leads to decreased insulin-stimulated adiponectin secretion from 3T3-L1 adipocytes. Metabolism 2005;54:1636–43. https://doi.org/10.1016/j.metabol.2005.07.002.
[68] Cong L, Chen K, Li J, Gao P, Li Q, Mi S, et al. Regulation of adiponectin and leptin secretion and expression by insulin through a PI3K-PDE3B dependent mechanism in rat primary adipocytes. Biochem J 2007;403:519–25. https://doi.org/10.1042/BJ20061478.
[69] Lim C-Y, Hong W, Han W. Adiponectin is released via a unique regulated exocytosis pathway from a pre-formed vesicle pool on insulin stimulation. Biochem J 2015;471:381–9. https://doi.org/10.1042/BJ20150301.
[70] Rödiger M, Werno MW, Wilhelmi I, Baumeier C, Hesse D, Wettschureck N, et al. Adiponectin release and insulin receptor targeting share trans-Golgi-dependent endosomal trafficking routes. Mol Metab 2018;8:167–79. https://doi.org/10.1016/j.molmet.2017.11.011.
[71] Sharma M, McClung JA, Abraham NG. Adiponectin. Transl. Res. Coron. Artery Dis., Elsevier; 2016, p. 33–42. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802385-3.00004-8.

[72] Janiszewska J, Ostrowska J, Szostak-Węgierek D. The Influence of Nutrition on Adiponectin—A Narrative Review. Nutrients 2021;13:1394. https://doi.org/10.3390/nu13051394.
[73] Aye I, Powell T. 2013 Adiponectin Missing LInk between Maternal Adiposity Placental Transport and Fetal Growth.pdf. 2014 March 01 2013:15. https://doi.org/10.1016/j.placenta.2012.11.024.
[74] Deepa SS, Dong LQ. APPL1: role in adiponectin signaling and beyond. Am J Physiol-Endocrinol Metab 2009;296:E22–36. https://doi.org/10.1152/ajpendo.90731.2008.
[75] Liu Z, Xiao T, Peng X, Li G, Hu F. APPLs: More than just adiponectin receptor binding proteins. Cell Signal 2017;32:76–84. https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2017.01.018.
[76] Wang C, Xin X, Xiang R, Ramos FJ, Liu M, Lee HJ, et al. Yin-Yang Regulation of Adiponectin Signaling by APPL Isoforms in Muscle Cells. J Biol Chem 2009;284:31608–15. https://doi.org/10.1074/jbc.M109.010355.
[77] Ruan H, Dong LQ. Adiponectin signaling and function in insulin target tissues. J Mol Cell Biol 2016;8:101–9. https://doi.org/10.1093/jmcb/mjw014.
[78] Yoon MJ, Lee GY, Chung J-J, Ahn YH, Hong SH, Kim JB. Adiponectin Increases Fatty Acid Oxidation in Skeletal Muscle Cells by Sequential Activation of AMP-Activated Protein Kinase, p38 Mitogen-Activated Protein Kinase, and Peroxisome Proliferator–Activated Receptor α. Diabetes 2006;55:2562–70. https://doi.org/10.2337/db05-1322.
[79] Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. Nature 2003;423:762–9. https://doi.org/10.1038/nature01705.
[80] Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. Nat Med 2001;7:941–6. https://doi.org/10.1038/90984.
[81] Xin X, Zhou L, Reyes CM, Liu F, Dong LQ. APPL1 mediates adiponectin-stimulated p38 MAPK activation by scaffolding the TAK1-MKK3-p38 MAPK pathway. Am J Physiol-Endocrinol Metab 2011;300:E103–10. https://doi.org/10.1152/ajpendo.00427.2010.
[82] Mao X, Kikani CK, Riojas RA, Langlais P, Wang L, Ramos FJ, et al. APPL1 binds to adiponectin receptors and mediates adiponectin signalling and function. Nat Cell Biol 2006;8:516–23. https://doi.org/10.1038/ncb1404.
[83] Vambergue A, Fontaine P, Puech F. Physiopathologie du diabète gestationnel 2021;31.
[84] Di Cianni G, Miccoli R, Volpe L, Lencioni C, Del Prato S. Intermediate metabolism in normal pregnancy and in gestational diabetes. Diabetes Metab Res Rev 2003;19:259–70. https://doi.org/10.1002/dmrr.390.
[85] Sorenson R, Brelje T. Adaptation of Islets of Langerhans to Pregnancy: β-Cell Growth, Enhanced Insulin Secretion and the Role of Lactogenic

Hormones. Horm Metab Res 1997;29:301–7. https://doi.org/10.1055/s-2007-979040.
[86] Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA, Butler PC. β-Cell Deficit and Increased β-Cell Apoptosis in Humans With Type 2 Diabetes. Diabetes 2003;52:102–10. https://doi.org/10.2337/diabetes.52.1.102.
[87] Valsamakis G, Kumar S, Creatsas G, Mastorakos G. The effects of adipose tissue and adipocytokines in human pregnancy: Adipose tissue in pregnancy. Ann N Y Acad Sci 2010;1205:76–81. https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05667.x.
[88] International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. Diabetes Care 2010;33:676–82. https://doi.org/10.2337/dc09-1848.
[89] Sirimarco MP, Guerra HM, Lisboa EG, Vernini JM, Cassetari BN, de Araujo Costa RA, et al. Diagnostic protocol for gestational diabetes mellitus (GDM) (IADPSG/ADA, 2011): influence on the occurrence of GDM and mild gestational hyperglycemia (MGH) and on the perinatal outcomes. Diabetol Metab Syndr 2017;9:2. https://doi.org/10.1186/s13098-016-0200-2.
[90] INSAE. Cahier des villages et quartiers de ville du Littoral. 2013.
[91] Lee KW, Ching SM, Ramachandran V, Yee A, Hoo FK, Chia YC, et al. Prevalence and risk factors of gestational diabetes mellitus in Asia: a systematic review and meta-analysis. BMC Pregnancy Childbirth 2018;18:494. https://doi.org/10.1186/s12884-018-2131-4.
[92] Egbe TO, Tsaku ES, Tchounzou R, Ngowe MN. Prevalence and risk factors of gestational diabetes mellitus in a population of pregnant women attending three health facilities in Limbe, Cameroon: a cross-sectional study. Pan Afr Med J 2018;31. https://doi.org/10.11604/pamj.2018.31.195.17177.
[93] Liu B, Lamerato LE, Misra DP. A retrospective analysis of the relationship between race/ethnicity, age at delivery and the risk of gestational diabetes mellitus. J Matern Fetal Neonatal Med 2020;33:2961–9. https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1566310.
[94] Boadu WIO, Kugblenu P, Senu E, Opoku S, Anto EO. Prevalence and Risk Factors Associated With Gestational Diabetes Mellitus Among Pregnant Women: A Cross-Sectional Study in Ghana. Front Clin Diabetes Healthc 2022;3:854332. https://doi.org/10.3389/fcdhc.2022.854332.
[95] Awede B, Adehan G, Lawani S, Denakpo J, Djrolo F, Amoussou M. CHANGES IN SERUM LEPTIN AND ADIPONECTIN LEVELS IN BENINESE PREGNANT WOMEN 2017;27:5.
[96] Francis EC, Li M, Hinkle SN, Cao Y, Chen J, Wu J, et al. Adipokines in early and mid-pregnancy and subsequent risk of gestational diabetes: a longitudinal study in a multiracial cohort. BMJ Open Diabetes Res Care 2020;8:e001333. https://doi.org/10.1136/bmjdrc-2020-001333.

[97] Yeboah FA, Ngala RA, Bawah AT, Mbroh H. Maternal Adiposity And Serum Leptin Levels at 11–13 Weeks of Gestation Among Pregnant Women With Gestational Diabetes Mellitus 2016;5.
[98] Guelfi KJ, Ong MJ, Li S, Wallman KE, Doherty DA, Fournier PA, et al. Maternal circulating adipokine profile and insulin resistance in women at high risk of developing gestational diabetes mellitus. Metabolism 2017;75:54–60. https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.08.003.
[99] Madhu SV, Bhardwaj S, Jhamb R, Srivastava H, Sharma S, Raizada N. Prediction of Gestational Diabetes from First Trimester Serum Adiponectin Levels in Indian Women. Indian J Endocrinol Metab 2019;23:536–9. https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_319_19.
[100] Karasek D, Krystynik O, Kucerova V, Macakova D, Cibickova L, Schovanek J, et al. Adiponectin, A-FABP and FGF-19 Levels in Women with Early Diagnosed Gestational Diabetes. J Clin Med 2022;11:2417. https://doi.org/10.3390/jcm11092417.
[101] Hui AL, Ludwig S, Gardiner P, Sevenhuysen G, Murray R, Morris M, et al. Community-based Exercise and Dietary Intervention During Pregnancy:A Pilot Study. Can J Diabetes 2006;30:1–7. https://doi.org/10.1016/S1499-2671(06)02010-7.
[102] Rehman K, Akash MSH, Alina Z. Leptin: A new therapeutic target for treatment of diabetes mellitus. J Cell Biochem 2018;119:5016–27. https://doi.org/10.1002/jcb.26580.
[103] Pijanović M, Stefanović A, Miljković M, Marić-Krejović S, Spasić S. Longitudinal changes in leptin and adiponectin concentrations through uncomplicated pregnancy. LaboratoriumsMedizin 2017;41:129–36. https://doi.org/10.1515/labmed-2017-0052.
[104] Ngala RA, Fondjo LA, Gmagna P, Ghartey FN, Awe MA. Placental peptides metabolism and maternal factors as predictors of risk of gestational diabetes in pregnant women. A case-control study. PLOS ONE 2017;12:e0181613. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181613.
[105] Misra VK, Trudeau S. The Influence of Overweight and Obesity on Longitudinal Trends in Maternal Serum Leptin Levels During Pregnancy. Obesity 2011;19:416–21. https://doi.org/10.1038/oby.2010.172.
[106] Stefaniak M, Dmoch-Gajzlerska E, Mazurkiewicz B, Gajzlerska-Majewska W. Maternal serum and cord blood leptin concentrations at delivery. PLOS ONE 2019;14:e0224863. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224863.
[107] Lacroix M, Battista M-C, Doyon M, Moreau J, Patenaude J, Guillemette L, et al. Higher maternal leptin levels at second trimester are associated with subsequent greater gestational weight gain in late pregnancy. BMC Pregnancy Childbirth 2016;16:62. https://doi.org/10.1186/s12884-016-0842-y.

[108] Pérez-Pérez A, Toro A, Vilariño-García T, Maymó J, Guadix P, Dueñas JL, et al. Leptin action in normal and pathological pregnancies. J Cell Mol Med 2017. https://doi.org/10.1111/jcmm.13369.
[109] Lacroix M, Battista M-C, Doyon M, Ménard J, Ardilouze J-L, Perron P, et al. Lower Adiponectin Levels at First Trimester of Pregnancy Are Associated With Increased Insulin Resistance and Higher Risk of Developing Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2013;36:1577–83. https://doi.org/10.2337/dc12-1731.
[110] Noureldeen AFH, Qusti SY, Al-seeni MN, Bagais MH. Maternal Leptin, Adiponectin, Resistin, Visfatin and Tumor Necrosis Factor-Alpha in Normal and Gestational Diabetes. Indian J Clin Biochem 2014;29:462–70. https://doi.org/10.1007/s12291-013-0394-0.
[111] Moyce Gruber BL, Dolinsky VW. The Role of Adiponectin during Pregnancy and Gestational Diabetes. Life 2023;13:301. https://doi.org/10.3390/life13020301.
[112] Li Y, Ren X, He L, Li J, Zhang S, Chen W. Maternal age and the risk of gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of over 120 million participants. Diabetes Res Clin Pract 2020;162:108044. https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108044.
[113] Bawah AT, Seini MM, Abaka-Yawason A, Alidu H, Nanga S. Leptin, resistin and visfatin as useful predictors of gestational diabetes mellitus. Lipids Health Dis 2019;18:221. https://doi.org/10.1186/s12944-019-1169-2.
[114] Tsiotra PC, Halvatsiotis P, Patsouras K, Maratou E, Salamalekis G, Raptis SA, et al. Circulating adipokines and mRNA expression in adipose tissue and the placenta in women with gestational diabetes mellitus. Peptides 2018;101:157–66. https://doi.org/10.1016/j.peptides.2018.01.005.
[115] Pérez-Pérez A, Vilariño-García T, Guadix P, Dueñas JL, Sánchez-Margalet V. Leptin and Nutrition in Gestational Diabetes. Nutrients 2020;12:1970. https://doi.org/10.3390/nu12071970.
[116] Fattah C, Barry S, O'connor N, Farah N, Stuart B, Turner MJ. Maternal leptin and body composition in the first trimester of pregnancy. Gynecol Endocrinol 2011;27:263–6. https://doi.org/10.3109/09513590.2010.491167.
[117] Siddiqui K, George TP, Nawaz SS, Shehata N, El-Sayed AA, Khanam L. Serum adipokines (adiponectin and resistin) correlation in developing gestational diabetes mellitus: pilot study. Gynecol Endocrinol 2018;34:502–6. https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1411472.
[118] Bozkurt L, Göbl CS, Baumgartner-Parzer S, Luger A, Pacini G, Kautzky-Willer A. Adiponectin and Leptin at Early Pregnancy: Association to Actual Glucose Disposal and Risk for GDM—A Prospective Cohort Study. Int J Endocrinol 2018;2018:5463762. https://doi.org/10.1155/2018/5463762.
[119] Corcoran SM, Achamallah N, Loughlin JO, Stafford P, Dicker P, Malone FD, et al. First trimester serum biomarkers to predict gestational diabetes in a high-risk cohort: Striving for clinically useful thresholds. Eur J Obstet

Gynecol Reprod Biol 2018;222:7–12. https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.12.051.

[120] Ebert T, Gebhardt C, Scholz M, Schleinitz D, Blüher M, Stumvoll M, et al. Adipocytokines are not associated with gestational diabetes mellitus but with pregnancy status. Cytokine 2020;131:155088. https://doi.org/10.1016/j.cyto.2020.155088.

Annexes

ANNEXE 1

Autorisation de collecte au CNHU-HKM

REPUBLIQUE DU BENIN - MINISTERE DE LA SANTE
CENTRE NATIONAL HOSPITALIER UNIVERSITAIRE HUBERT K. MAGA

01 BP : 386
(+229) 21 30 06 56
www.cnhu-hkm.org

Cotonou, le 29 JUIN 2021

DIRECTION DE L'ADMINISTRATION ET DES FINANCES

N°0675/MS/CNHU-HKM/DAF/CME/SPRF.-

NOTE DE SERVICE

Objet : Autorisation de collecte de données.

Références :-Bordereau n°147/MS/CNHU-HKM/DAF/CME du 28 mai 2021
-Lettre de monsieur SEWANOU OZA Hillary en date du 21 mai 2021
-Lettre de recommandation en date du 20 mai 2021.

Dans le cadre de la rédaction de sa thèse de doctorat en médecine générale portant sur le thème «**L'évolution des taux sanguins de leptine et d'adiponectine au cours de la grossesse et leur relation avec la survenue de la pré-éclampsie et le diabète gestationnel**», mademoiselle **SEWANOU OZA Hillary,** étudiante en 7ème année de médecine générale à la Faculté des Sciences de la Santé de Cotonou, est autorisée à effectuer une collecte de données à la **Clinique Universitaire de Gynécologie et d'Obstétrique** du CNHU-HKM.

A cet effet, le Chef de la Clinique Universitaire de Gynécologie et d'Obstétrique et les Surveillantes de ladite clinique sont priés de tout mettre en œuvre pour faciliter à l'intéressée, l'accès aux informations.

La présente note de service prend effet à compter de sa date de signature.

NB : Les dossiers médicaux doivent être consultés sur place.

Ampliations :
- DAF
- CME
- C/SPRF
- C/CUGO
- Surveillantes
- Intéressée (01)
- Archives (02)
- Chrono (01)

Le Directeur Général,

CENTRE NATIONAL HOSPITALIER UNIVERSITAIRE HKM Le Directeur Général

Prof. Dieu donné GNONLONFOUN.

ANNEXE 2

Autorisation de collecte au CHU-MEL



MINISTÈRE DE LA SANTÉ
RÉPUBLIQUE DU BÉN

CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE
DE LA MERE ET DE L'ENFANT-LAGUNE
(CHU - MEL)
****
DIRECTION GENERALE

01 BP 107 -
COTONOU
. : +229 21-14-94-38 / 65 19 38 09
homelag@gmail.com
laloko@gouv.bj

0015494-00

N° 1482/MS/CHU-MEL/SRH/DGPFE/SA

Cotonou, le 11 JUIN 2021

AUTORISATION DE RECHERCHE

****

Je soussigné Lambert LOKO TONOUDJI, Directeur Général du Centre Hospitalier Universitaire de la Mère et de l'Enfant-Lagune (CHU-MEL), autorise la nommée **SEWANOU OZA Hillary**, étudiante en 7ème année de médecine générale à la Faculté des Sciences et de la **Santé** (FSS) de l'Université d'Abomey Calavi, à collecter dans ledit centre, des données dans le cadre de la réalisation de son sujet de mémoire portant sur le thème « **L'EVOLUTION DES TAUX SANGUINS DE LEPTINE ET D'ADIPONECTIME AU COURS DE LA GROSSESSE ET LEUR RELATION AVEC LA SURVENUE DE LA PRE-ECLAMPSIE ET LE DIABETE GESTATIONNEL** ».

En foi de quoi, la présente autorisation lui est établie pour servir et valoir ce que de droit.

Le Directeur Général

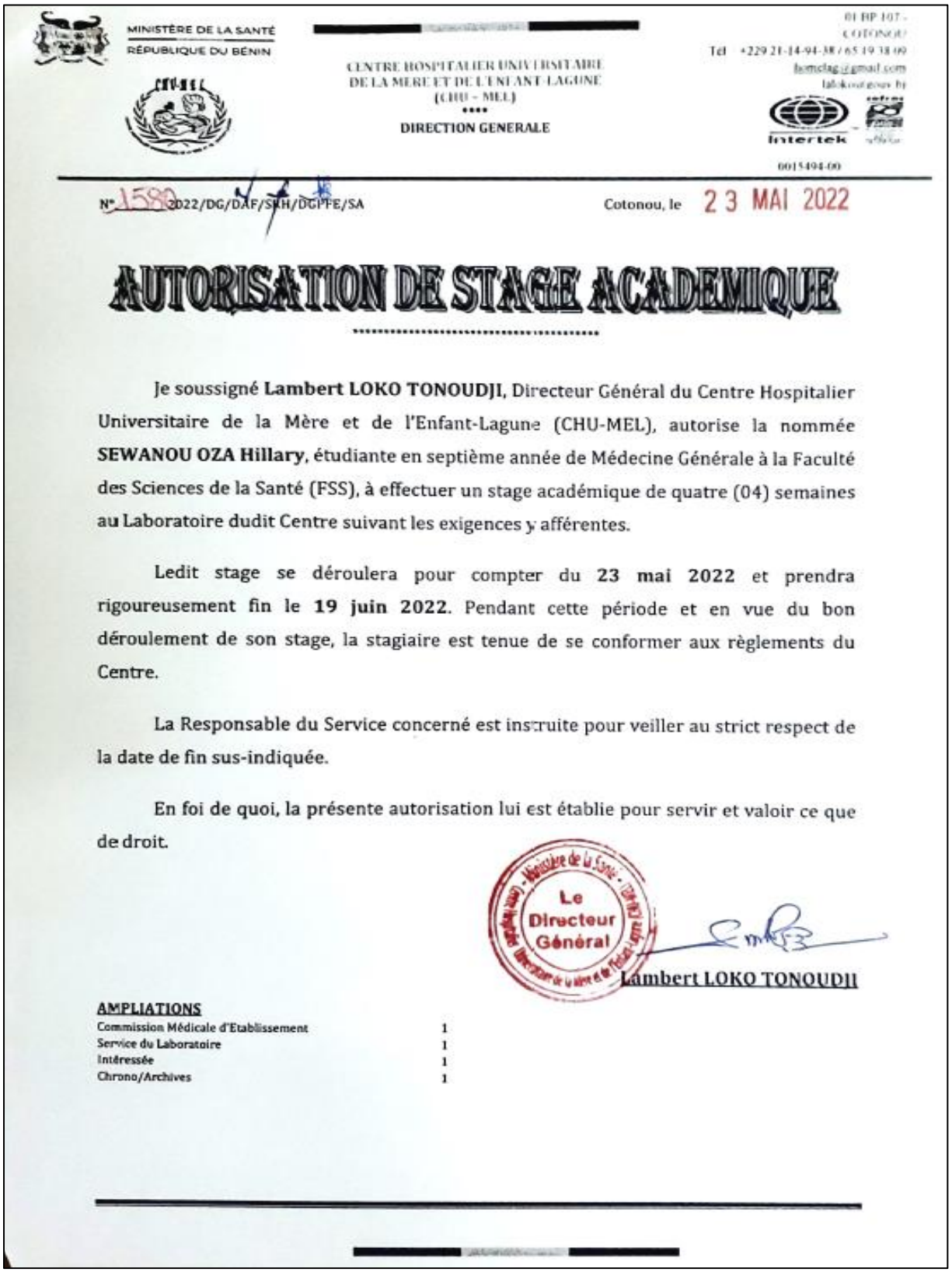
Lambert LOKO TONOUDJI

AMPLIATIONS

Direction des Affaires Médicales	1
Services Techniques	5
Intéressée	1
Chrono/Archives	1

ANNEXE 3

Autorisation Laboratoire CHU-MEL



MINISTÈRE DE LA SANTÉ
RÉPUBLIQUE DU BÉNIN

[redacted]
CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE
DE LA MERE ET DE L'ENFANT-LAGUNE
(CHU - MEL)
DIRECTION GENERALE

[redacted]
01 BP 107 -
COTONOU
Tel +229 21-14-94-38 / 65 19 38 09
[redacted]
intertek
00015494-00

N° 1580 2022/DG/DAF/SRH/DGPFE/SA Cotonou, le 23 MAI 2022

AUTORISATION DE STAGE ACADEMIQUE

Je soussigné **Lambert LOKO TONOUDJI**, Directeur Général du Centre Hospitalier Universitaire de la Mère et de l'Enfant-Lagune (CHU-MEL), autorise la nommée **SEWANOU OZA Hillary**, étudiante en septième année de Médecine Générale à la Faculté des Sciences de la Santé (FSS), à effectuer un stage académique de quatre (04) semaines au Laboratoire dudit Centre suivant les exigences y afférentes.

Ledit stage se déroulera pour compter du **23 mai 2022** et prendra rigoureusement fin le **19 juin 2022**. Pendant cette période et en vue du bon déroulement de son stage, la stagiaire est tenue de se conformer aux règlements du Centre.

La Responsable du Service concerné est instruite pour veiller au strict respect de la date de fin sus-indiquée.

En foi de quoi, la présente autorisation lui est établie pour servir et valoir ce que de droit.

Le Directeur Général

Lambert LOKO TONOUDJI

AMPLIATIONS

Commission Médicale d'Etablissement	1
Service du Laboratoire	1
Intéressée	1
Chrono/Archives	1

ANNEXE 4

Tableau XXVI : Définition opérationnelle des variables

Variables	Nature	Codage	Définition des variables	Mode de recueillement
Age	Variable discrète (VD)	*	Nombre d'années depuis la naissance au moment de l'enquête	Par déclaration
Profession	Variable nominale	1=Ménagère 2=Elève/Etudiante 3=Artisane 4=Commerçante 5=Fonctionnaire 6=Autre	Emploi ou occupation principale au moment de l'enquête	Par déclaration
Ethnie	Variable nominale	1=Fon et apparentés 2=Dendi et apparentés 3=Haoussa 4=Nago 5=Goun 6=Adja	Ethnie d'origine	Par déclaration
Situation matrimoniale	Variable nominale	1=Célibataire 2=Mariée/En concubinage 3=Divorcée 4=Veuve	Situation matrimoniale au moment de l'enquête	Par déclaration

			5=Autre		
Notion de Prise en charge	Variable nominale		0= Personnelle 1= Familiale 2= Administrative 3= Autre	Prise en charge financière de la grossesse	Par déclaration
Religion	Variable nominale		1= Chrétienne 2= Musulmane 3= Endogène 4= Eckiste 5= Athée 6= Autre	Religion pratiquée par la gestante au moment de l'enquête	Par déclaration
Sédentarité	Variable nominale		1=Oui (>5heures de temps) 2=Non (<5heures de temps)	Nombre d'heures passées assise ou allongée	Par déclaration
Antécédents gynéco-obstétricaux	Gestité	VD	*	Nombre de grossesses portées par la gestante	Par déclaration ou par consultation du dossier médical
	Parité	VD	*	Nombre d'accouchements	
	Nombre d'enfants vivants	VD	*	Nombre d'enfants nés et vivants jusqu'au moment de l'enquête	
	Nombre de	VD	*	Nombre de grossesses n'ayant pas atteint la 22è	

	fausse couche			semaine d'aménorrhée que l'interruption ait été spontanée ou provoquée	
	Nombre de mort-né	VD	*	Nombre de fœtus portés à terme mais décédés à la naissance	
	Nombre de mort in utéro	VD	*	Nombre de fœtus morts après 20 semaines d'aménorrhée	
	Diabète gestationnel	VN	1=Oui 2=Non	Existence d'un antécédent de diabète gestationnel lors des grossesses précédentes	
	Pré-éclampsie	VN	1=Oui 2=Non	Existence d'un antécédent de pré-éclampsie lors des grossesses précédentes	
	Poids de naissance des	VD	0= Non précisé 1= < 4 kg 2= > 4 kg	Poids de naissance des fœtus de la gestante permettront de définir les	

	nouveau-nés			antécédents de macrosomie fœtale	
	Terme de la grossesse	VC	*	Age(s) gestationnel(s) en semaines d'aménorrhée de la grossesse au moment de l'enquête	Calculer soit en fonction de la date des dernières règles soit avec le terme échographique obtenu lors de l'échographie du 1er trimestre de grossesse
Antécédents médicaux	Variable nominale		1=Hypertension artérielle 2=Diabète de type 1 3=Diabète de type 2 4=Autres	Pathologie médicale diagnostiquée par un médecin	Par déclaration ou par consultation du dossier médical
Antécédents chirurgicaux	Variable nominale		1=Césarienne 2=Autres	Pathologie chirurgicale diagnostiquée par un médecin	Par déclaration ou par consultation du dossier médical
Antécédents familiaux	Variable nominale		1=Diabète 2=Hypertension artérielle	Antécédents familiaux évoquant un syndrome métabolique	Par déclaration ou par consultation du dossier médical

		3=Obésité/Surpoids		
Signes fonctionnels	Variable nominale	1= Non 2= Oui	Signe fonctionnel signalé par la gestante au moment de l'enquête	Au cours de l'interrogatoire
Poids	Variable continue	*	Masse corporelle mesurée en kilogrammes à l'aide d'un pèse-personne/balance	Examen physique de la gestante
Taille	Variable continue	*	Taille mesurée à l'aide d'une toise graduée en centimètres	Examen physique de la gestante
Indice de masse corporelle de Quételet (IMC)	Variable continue	*	Rapport du poids par le carré de la taille en kg/m². Selon l'OMS : Maigreur si < 18.5 ; Normal si ≥ 18.5 et ≤ 24.9 ; Surpoids si ≥ 25 et ≤ 29.9 ; Obésité modérée si ≥ 30 et ≤ 34.9 Obésité sévère si ≥ 35 et ≤ 39.9	Examen physique de la gestante

			Obésité morbide ≥ 40.	
Pression artérielle (PA)	Variable continue	*	Elle est mesurée en mmHg au bras droit de la patiente en position assise et au repos depuis au moins 15 minutes. Selon l'OMS : Normale : PA < 140/90 mmHg Après 20ème semaine d'aménorrhée (SA) Pré-éclampsie si PA ≥ 140/90 mmHg et albuminurie > 300 mg/L ou 500 mg/24h ; Pré-éclampsie modérée si PAS entre 140 et 159 mmHg et PAD entre 90 et 109 mmHg ; Pré-éclampsie sévère si PAS ≥ 160 mmHg et PAD ≥ 110 mmHg et	

			albuminurie > 3g/24h	
Glycémie	Variable continue	*	Glycémie mesurée en g/L effectuée sur du sang veineux le matin à jeun et aux heures 1 et 2 pendant l'HGPO.	Spectrophotométrie quantitative
Adiponectine sérique	Variable continue	*	Adiponectinémie totale par méthode ELISA sur un échantillon de sang veineux	Dosage par la méthode ELISA
Leptine sérique	Variable continue	*	Leptinémie totale par méthode ELISA sur un échantillon de sang veineux	Dosage par la méthode ELISA

ANNEXE 5

FICHE DE CONSENTEMENT ECLAIRE

Bonjour,

Je suis **Hillary SEWANOU OZA,** étudiante en 7ème année de médecine générale à la Faculté des Sciences de la Santé de Cotonou. Dans le cadre de mes travaux de recherche pour notre soutenance de thèse de doctorat, je réalise avec mes encadreurs au CNHU-HKM et au CHU-MEL de Cotonou une étude portant sur **le rôle de la leptine et de l'adiponectine dans la survenue du diabète gestationnel.**

CONFIDENTIALITE ET CONSENTEMENT DE L'ENQUÊTEE

Identification de l'enquêtée **N° d'identification :**

Noms : ……

Prénoms : ...……..

Ville : ……. Quartier : …… Maison : ……

Téléphone : …… Profession : …….

Email : ……..…

Nous aimerions vous poser des questions à ce sujet. Vos réponses seront tenues strictement confidentielles. Votre nom sera tenu dans l'anonymat et aucune corrélation ne pourra être faite entre ce que vous dites et votre nom. Votre participation est volontaire, mais votre consentement est nécessaire avant de commencer l'entrevue. Si vous acceptez, nous vous prions de répondre honnêtement aux questions. Vous bénéficierez gratuitement d'un examen médical et de quelques analyses physiques, sanguines. Nous pourrions vous appeler pour vous rappeler ou fixer des rendez-vous pour votre suivi et pour vos résultats. Nous apprécions beaucoup l'aide que vous pourriez nous apporter. Les résultats de cette

étude serviront à comprendre comment évaluer le risque de survenue du diabète gestationnel en se basant sur les taux sériques de leptine et d'adiponectine. L'examen médical et les prélèvements sanguins ne dureront que 30 min. La remise de vos résultats se fera sur rendez-vous.

Si vous êtes d'accord pour participer à cette étude, je vous prie de signer cette fiche de consentement.

NB : Votre refus ou votre accord de participer à cette étude ne modifiera en rien la qualité de votre traitement et de votre relation avec votre médecin et l'équipe sanitaire à vos soins.

Je soussignée Mme ……..……, reconnais avoir donné mon consentement de façon libre et éclairée à participer à cette enquête.

Signature de l'enquêtée **Date : ……**

Je certifie que la personne enquêtée a été informée de la nature et du but de l'étude et qu'elle a donné son consentement écrit ou verbal pour participer à cette enquête.

ANNEXE 6

FICHE DE COLLECTE DE DONNEES ET GUIDE D'ENTRETIEN POUR LA COHORTE

Date : …….. N° d'identification : ……..

Centre de suivi : ……..……..……

N° de dossier dans le centre : …….……

Téléphone : …… Adresse : ……

N°	Questions	Options
I. Données Socio-Démographiques		
Q1	Âge en années	
Q2	Profession	0= Ménagère 1= Elève/ Etudiante 2= Artisane 3= Commerçante 4= Fonctionnaire 5= Autre
Q3	Ethnie	0= Fon et apparentés 1= Dendi et apparentés 2= Haoussa 3= Nago 4= Goun 5= Adja

		6= Autre
Q4	Situation matrimoniale	0= Célibataire 1= Mariée/ Concubinage 2= Divorcée 3= Veuve
Q5	Notion de Prise en charge	0= Personnelle 1= Familiale 2= Administrative 3= Autre
Q6	Religion	0= Chrétienne 1= Musulmane 2= Endogène 3= Eckiste 4= Athée 5= Autre
II. Notion de Sédentarité 0= N'est pas sédentaire 1= Est sédentaire		
III. Données cliniques		
Q8	Antécédents médicaux	0= HTA 1= DT1 2= DT2 3= Drépanocytose

		4= Néphropathies 5= Infections à répétition 6= Autres	
Q9	Antécédents gynéco-obstétricaux	Gestité	
		Parité	
		Nombre d'enfants vivants	
		Pré-Eclampsie	
		Diabète Gestationnel	
		Fausse Couche Spontanée	
		Mort in Utéro	
		Mort-Né	
		Poids de Naissance	< 4kgs > 4kgs
		Autres	
Q10	Antécédents chirurgicaux	0= Césarienne 1= Autres	
Q11	Antécédents familiaux	0= Diabète 1= Hypertension artérielle 2= Obésité ou Surpoids	
IV. Données de l'Examen Physique		T1	T2	T3

Q12	Âge gestationnel (Semaines d'Aménorrhée) selon la DDR/ Echo du T1			
Q13	Poids (kg)			
Q14	Taille (m)			
Q15	IMC (kg/m²)			
Q16	Signes fonctionnels 0= Aucun signe 1= Polyurie 2= Polydipsie 3= Asthénie 4= Anorexie 5= Amaigrissement 6= Paresthésies 7= Autres			
Q17	Tension Artérielle (mmHg)			
V. Données paracliniques				
Q18	Glycémie à jeun (g/L) • < 0.92 • [0.92;1.26[• ≥ 1.26			

Q19	HGPO (g/L) • < 0.92 • < 1.80 • < 1.53			
Q20	Adiponectinémie sérique (µg/mL)			
Q22	Leptinémie sérique (ng/mL)			

ANNEXE 7

UNIVERSITÉ D'ABOMEY-CALAVI

****

FACULTÉ DES SCIENCES DE LA SANTÉ

****

UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE DE PHYSIOLOGIE

****

LABORATOIRE DE PHYSIOLOGIE

BULLETIN D'EXAMENS

Nom et Prénoms : ……

Age : ……...

Date de prélèvement : ……..

Examens	Résultats	Valeurs de référence	Observations
Glycémie à jeun (g/L)	…….	Valeur à jeun < 0,92	**……**

CONCLUSION :

- **Observations faites**
- **Conduite à tenir**

BILAN OFFERT DANS LE CADRE DU PROJET D'ETUDE DU ROLE DES ADIPOKINES DANS LA SURVENUE DU DIABETE GESTATIONNEL CHEZ LES GESTANTES A COTONOU

ANNEXE 8

UNIVERSITÉ D'ABOMEY-CALAVI

****

FACULTÉ DES SCIENCES DE LA SANTÉ

****

UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE DE PHYSIOLOGIE

****

LABORATOIRE DE PHYSIOLOGIE

BULLETIN D'EXAMENS

Nom et Prénoms : ……

Age : ……...

Date de prélèvement : ……..

Examens	Résultats	Valeurs de référence	Observations
Hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) (g/L)	……	Valeur à jeun < 0,92	…….
	……	Valeur à 1h < 1,80	…….
	…….	Valeur à 2h < 1,53	…….

CONCLUSION :

- **Observations faites**
- **Conduite à tenir**

BILAN OFFERT DANS LE CADRE DU PROJET D'ETUDE DU ROLE DES ADIPOKINES DANS LA SURVENUE DU DIABETE GESTATIONNEL CHEZ LES GESTANTES A COTONOU

ANNEXE 9

Etapes de dosage de la leptine sérique

- Ramener avant utilisation, les éléments du kit et les échantillons à doser à température ambiante (20 à 25°C).
- Préparer le support et le nombre nécessaire de barrettes de puits pour une double détermination.
- Identifier les puits de la microplaque pour les standards, contrôles et échantillons.
- Procéder à la reconstitution et la dilution des différents éléments du kit. Les calibrateurs et contrôles seront reconstitués avec le diluant tandis que la solution de lavage WASH sera dilué dans un rapport de 1 pour 20.
- Pipeter 100 µL du diluant dans tous les puits à utiliser.
- Pipeter 20 µL de diluant dans le premier puits, puis 20 µL de chaque calibrateur, contrôle reconstitués et échantillon dans les puits correspondants.
- Recouvrir les puits à l'aide d'une bande adhésive et incuber la microplaque pendant 1 heure à température ambiante (20-25°C) sur un agitateur à 350 tours/min.
- Après incubation, aspirer le contenu des puits, puis laver à 5 reprises avec 300 µL de solution WASH. Ensuite laisser décanter les puits sur du papier absorbant.
- Pipeter 100 µL de la solution de conjugué d'anticorps HRP dans chaque puits.
- Couvrir les puits à l'aide d'adhésif et incuber la microplaque 30 minutes à température ambiante (20-25°C) sur un agitateur à 350 tours/min.

- Après incubation, aspirer le contenu des puits, puis laver à 5 reprises avec 300 µL de solution WASH. Ensuite laisser décanter les puits sur du papier absorbant.
- Pipeter 100 µL de la solution de substrat TMB dans chaque puits.
- Incuber la microplaque dans l'obscurité pendant 15 minutes à température ambiante.
- Ajouter ensuite 100 µL de la solution STOP dans chaque puits.
- Mesurer la réaction colorée dans les 30 minutes qui suivent à 450 nm.

ANNEXE 10

Etapes du dosage de l'adiponectine sérique

- Ramener avant utilisation, les éléments du kit et les échantillons à doser à température ambiante (20 à 25°C).
- Préparer le support et le nombre nécessaire de barrettes de puits pour une double détermination.
- Identifier les puits de la microplaque pour les standards, contrôles et échantillons.
- Procéder à la reconstitution (Calibrateurs et contrôles) et la dilution des différents éléments du kit. Les contrôles reconstitués et les échantillons sont dilués dans un rapport de 1 pour 310. La solution WASH également est dilué dans un rapport de 1 pour 20.
- Pipeter 100 µL du diluant dans votre premier puits.
- Pipeter 100 µL de chaque calibrateur, contrôle et échantillon dilués dans les puits correspondants.
- Recouvrir les puits à l'aide d'une bande adhésive et incuber la microplaque pendant 1 heure à température ambiante (20-25°C) sur un agitateur à 350 tours/min.
- Après incubation, aspirer le contenu des puits, puis laver à 3 reprises avec 300 µL de solution WASH. Ensuite laisser décanter les puits sur du papier absorbant.
- Pipeter 100 µL de la solution de conjugué d'anticorps HRP dans chaque puits.
- Couvrir les puits à l'aide d'adhésif et incuber la microplaque 30 minutes à température ambiante (20-25°C) sur un agitateur à 350 tours/min.

- Après incubation, aspirer le contenu des puits, puis laver à 3 reprises avec 300 µL de solution WASH. Ensuite laisser décanter les puits sur du papier absorbant.
- Pipeter 100 µL de la solution de substrat TMB dans chaque puits.
- Incuber la microplaque dans l'obscurité pendant 15 minutes à température ambiante.
- Ajouter ensuite 100 µL de la solution STOP dans chaque puits.
- Mesurer la réaction colorée dans les 30 minutes qui suivent à 450 nm.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS xviii
LISTE DES FIGURES xxv
LISTE DES TABLEAUX xxvi
SOMMAIRE xxx
Introduction 1
1. Généralités 6
1.1 Définitions 7
1.1.1 Hyperglycémie pendant la grossesse (HIP) 7
1.1.2 Diabète gestationnel (DG) 7
1.1.3 Diabète sucré 7
1.2 Epidémiologie du diabète gestationnel 8
1.3 Rappels anatomiques 9
1.3.1 Pancréas endocrine 9
1.3.2 Tissu adipeux 13
1.3.2.1 Tissu adipeux blanc 14
1.3.2.2 Tissu adipeux brun 16
1.3.2.3 Tissu adipeux beige 16
1.4 Adipokines 17
1.4.1 Leptine 17
1.4.1.1 Identification 17
1.4.1.2 Structure 18
1.4.1.3 Sécrétion et mécanismes de régulation 19
1.4.1.4 Récepteurs de la leptine 21
1.4.1.5 Signalisation cellulaire et effets physiologiques 23

1.4.2 Adiponectine 26
1.4.2.1 Identification 26
1.4.2.2 Structure 26
1.4.2.3 Sécrétion et mécanismes de régulation 26
1.4.2.4 Récepteurs de l'adiponectine 29
1.4.2.5 Signalisation cellulaire et effets physiologiques 30
1.5 Etiopathogénie du diabète gestationnel 34
1.5.1 Facteurs de risques de survenue du diabète gestationnel 35
1.5.2 Métabolisme glucidique pendant la grossesse physiologique 36
1.5.3 Dysfonctionnement des cellules β 37
1.5.4 Résistance chronique à l'insuline 38
1.5.5 Les réseaux neurohormonaux 39
1.5.5.1 Rôle de la leptine 39
1.5.5.2 Rôle de l'adiponectine 41
1.5.6 Complications du DG 42
1.5.6.1 Complications maternelles 42
1.5.6.2 Complications fœtales ou de l'enfant 42
1.6 Diagnostic du diabète gestationnel 43
1.6.1 A la première visite prénatale 44
1.6.2 Entre 24 et 28 semaines d'aménorrhée 44
2. Cadre, matériels et méthode d'étude 465
2.1 Cadre d'étude 476
2.1.1 Ville de Cotonou 476

2.1.2 Centre National Hospitalier Universitaire-Hubert Koutoukou Maga (CNHU-HKM) 457
2.1.3 Clinique Universitaire de Gynécologie et d'Obstétrique du CNHU-HKM (CUGO) 457
2.1.4 Centre Hospitalier Universitaire de la Mère et l'Enfant Lagune (CHU-MEL) 458
2.1.4.1 Service de Gynécologie-Obstétrique 459
2.1.4.2 Laboratoire de Biologie Médicale 459
2.1.5 Unité de physiologie de la Faculté des Sciences de la Santé 450
2.2 Matériels d'étude 450
2.2.1 Matériel de collecte 450
2.2.2 Matériel de laboratoire 450
2.2.3 Réactifs 451
2.3 Méthodes d'étude 452
2.3.1 Type d'étude 452
2.3.2 Population d'étude 452
2.3.2.1 Critères d'inclusion 452
2.3.2.2 Critères de non inclusion 452
2.3.2.3 Critères d'exclusion 453
2.3.3 Période d'étude 453
2.3.4 Echantillonnage 453
2.3.5 Définition des variables 454
2.3.5.1 Variables dépendantes 454
2.3.5.2 Variables indépendantes 454
a. Variables sociodémographiques 454

b. Notion de sédentarité 455
c. Variables cliniques 45
d. Variables biologiques 45
2.3.6 Collecte de données 456
2.3.6.1 Source de données 456
2.3.6.2 Outils de collecte 456
2.3.6.3 Personnel de collecte 456
2.3.6.4 Déroulement de la collecte 456
a. Phase préparatoire 456
b. Phase de collecte proprement dite 457
2.3.6.5 Dosage des paramètres biologiques 458
a. Dosage de la glycémie 458
b. Dosage de la leptinémie 458
c. Dosage de l'adiponectinémie 459
2.4 Traitement et analyses des données 459
2.5 Considérations éthiques 4560
2.6 Difficultés rencontrées 4560
3. Résultats 62
3.1 Caractéristiques générales de la population de l'étude 7063
3.1.1 Age 7063
3.1.2 Profession 7064
3.1.3 Situation matrimoniale 7064
3.1.4 Ethnie 7064
3.1.5 Sédentarité 65
3.2 Caractéristiques cliniques de la population 656

3.2.1 Antécédents 656

3.2.1.1 Antécédents obstétricaux 656

3.2.1.2 Antécédents familiaux 658

3.2.2 Caractéristiques physiques 70

3.2.2.1 Poids 70

3.2.2.2 Indice de masse corporelle 6570

3.2.2.3 Pression artérielle 6571

3.3 Caractéristiques biologiques 6572

3.3.1 Glycémie à jeun 6572

3.3.2 Leptine sérique 6573

3.3.2.1 Leptinémie et Age 6574

3.3.2.2 Leptinémie et IMC 6574

3.3.2.3 Corrélation entre la leptinémie et les paramètres physiques et biologiques 65

3.3.3 Adiponectine sérique 6578

3.3.3.1 Adiponectinémie et Age 6578

3.3.3.2 Adiponectinémie et IMC 6579

3.3.3.3 Corrélation entre l'adiponectinémie et les paramètres physiques et biologiques 6580

3.4 Analyse de régression logistique de la survenue du diabète gestationnel 6582

4. Discussion 883

4.1 Intérêt de l'étude 894

4.2 Atteinte des objectifs de l'étude 894

4.3 Validité des résultats 895

4.4 Analyse des résultats..... 896

4.4.1 Fréquence du diabète gestationnel au cours de notre étude 896

4.4.2 Caractéristiques générales de l'échantillon 896

4.4.3 Caractéristiques physiques de la population 897

4.4.4 Taux sériques de leptine et d'adiponectine..... 897

4.4.4.1 Taux sériques de leptine dans l'échantillon..... 897

4.4.4.2 Taux sériques d'adiponectine dans l'échantillon 89

4.4.5 Facteurs influençant les variations sériques d'adipokines au sein de notre population d'étude 890

4.4.5.1 Facteurs influençant la leptinémie pendant la grossesse.... 890

4.4.5.2 Facteurs influençant l'adiponectinémie pendant la grossesse 92

4.4.6 Facteurs prédictifs du diabète gestationnel 892

Conclusion et suggestions 10296

Références 1060

Annexes..... A

SERMENT D'HIPPOCRATE

Devant le peuple béninois, en présence des maîtres de cette faculté et de mes condisciples, et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraire.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui lui sont confiés et mon état ne servira ni à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de sexe, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine. Même sous menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai aux générations futures l'instruction que j'ai reçue d'eux.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

JE LE JURE !

LE PRESIDENT DU JURY

VU LE DOYEN DE LA FSS

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

LE RECTEUR DE L'UNIVERSITE D'ABOMEY-CALAVI

RESUME

Introduction : Le diabète gestationnel constitue un véritable problème de santé de la mère et de l'enfant du fait des nombreuses complications qu'il induit. Il est donc important de rechercher des marqueurs biologiques précoces susceptibles de prédire sa survenue durant la grossesse. La présente étude a été effectué afin de déterminer si la leptinémie et l'adiponectinémie au 1er trimestre de grossesse permettait de prédire la survenue du diabète gestationnel (DG).

Méthodes : Il s'agissait d'une étude longitudinale prospective qui a regroupé 27 gestantes suivies du 1er au 3ème trimestre de grossesse à la CUGO du CNHU-HKM et au Service de Gynécologie et d'Obstétrique du CHU-MEL sur la période allant du 28 Juin 2021 au 22 Juin 2022. La leptinémie et l'adiponectinémie à chacun des trois trimestres, ont été déterminées par la méthode ELISA. Les paramètres socio-démographiques, cliniques et les glycémies concomitantes aux d'adipokinémies ont également été renseignées et ou mesurées.

Résultats : 6 gestantes sur 27 avaient développé un diabète gestationnel au cours du suivi. La leptinémie tendait à diminuer de façon plus marquée au cours des 3 trimestres chez les DG- que chez les DG+ et elle était significativement élevée chez les DG+ au 1er trimestre. La leptinémie était positivement corrélée au poids, à l'IMC et à la glycémie à jeun à tous les trimestres de la grossesse. L'adiponectinémie quant à elle tendait à augmenter du 1er au 3ème trimestre dans les deux groupes de gestantes avec une franche augmentation observée au 3ème trimestre chez les DG- tandis qu'on observait plutôt cette augmentation entre le 1er et le 2ème trimestre chez les DG+. L'adiponectinémie était négativement corrélée avec le poids, l'IMC, la pression artérielle systolique au 1er trimestre et avec la glycémie à jeun au 1er et 2ème trimestre de grossesse. La leptinémie au 1er trimestre a été associée à la survenue d'un diabète gestationnel.

Conclusion : La leptinémie au 1er trimestre constitue un facteur prédictif de la survenue du diabète gestationnel chez les gestantes de notre étude.

Mot clés : Leptinémie, adiponectinémie, diabète gestationnel, 1er trimestre de grossesse, DG-, DG+

ABSTRACT

Introduction : Gestational diabetes is a real health problem for the mother and child because of the many complications it causes. It is therefore important to look for early biological markers that can predict its occurrence during pregnancy. The present study was conducted to determine whether leptinemia and adiponectinemia in the first trimester of pregnancy predicted the occurrence of gestational diabetes (GDM).

Methods : This was a prospective longitudinal study that included 27 pregnant women followed from the 1st to the 3rd trimester of pregnancy at the CUGO of the CNHU-HKM and at the Department of Gynecology and Obstetrics of the CHU-MEL over the period from June 28, 2021 to June 22, 2022. Leptinemia and adiponectinemia at each of the three trimesters were determined by the ELISA method. Socio-demographic, clinical and blood glucose parameters concomitant with adipokinaemia were also recorded and/or measured**.**

Results : 6 out of 27 pregnant women had developed gestational diabetes during follow-up. Leptinemia tended to decrease more markedly over the 3 trimesters in NGT than in GDM and was significantly elevated in FGD+ in the 1st trimester. Leptinemia was positively correlated with weight, BMI and fasting blood glucose in all trimesters of pregnancy. Adiponectinemia tended to increase from the 1st to the 3rd trimester in both groups of pregnant women with a clear increase observed in the 3rd trimester in NGT women whereas this increase was more likely to be observed between the 1st and 2nd trimester in GDM women. Adiponectinemia was negatively correlated with weight, BMI, systolic blood pressure in the 1st trimester and with fasting blood glucose in the 1st and 2nd trimester of pregnancy. Leptinemia in the 1st trimester was associated with the occurrence of gestational diabetes.

Conclusion : First trimester leptinemia is a predictive factor for the occurrence of gestational diabetes in the pregnant women in our study.

Keywords : Leptinemia, adiponectinemia, gestational diabetes, 1st trimester pregnancy, NGT, GDM.