

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**Relation entre le taux de ferritine au premier trimestre de grossesse
et le risque de diabète gestationnel : une étude cas-témoin au CHU [REDACTED]**

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Mémoire présenté et soutenu le 2 avril 2025

Directeur de mémoire : [REDACTED]

Co-directeur de mémoire : [REDACTED]

DIPLÔME D'ÉTAT de SAGE-FEMME

2025

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**Relation entre le taux de ferritine au premier trimestre de grossesse
et le risque de diabète gestationnel : une étude cas-témoin au CHU [REDACTED]**

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Mémoire présenté et soutenu le 2 avril 2025

Directeur de mémoire [REDACTED]

Co-directeur de mémoire : [REDACTED]

DIPLÔME D'ÉTAT de SAGE-FEMME

2025

Remerciements

La réalisation de ce mémoire a été possible grâce au concours de plusieurs personnes à qui je voudrais témoigner toute ma gratitude :

- Je voudrais tout d'abord adresser toute ma reconnaissance à la directrice de ce mémoire [REDACTED] pour son encadrement régulier et attentif tout au long de ce travail, ses conseils avisés et ses précieuses corrections qui m'ont grandement aidée dans l'élaboration de ce mémoire.
- Un grand merci aussi à ma co-directrice, [REDACTED] pour ses conseils et le temps qu'elle a consacré à l'aboutissement de ce mémoire.
- Je remercie toute l'équipe enseignante de l'école de sages-femmes [REDACTED] et en particulier [REDACTED] pour son écoute et sa bienveillance.
- Un grand merci à Monsieur [REDACTED] et aux laboratoires [REDACTED] [REDACTED] sans qui je n'aurais pas pu mener mon étude préliminaire. Je remercie aussi messieurs [REDACTED] et [REDACTED] pour leurs analyses statistiques dans ces travaux.
- Concernant les analyses statistiques de notre étude principale, je remercie [REDACTED] [REDACTED] pour leur patience et le temps consacré.

Je remercie tout particulièrement ma famille et amies pour leur soutien dans ces études.

- A mon chéri depuis 9 ans maintenant [REDACTED] sans qui je ne serai pas celle que je suis aujourd'hui. Merci de toujours être à mes côtés et d'avoir été un soutien indéfectible tout au long de cette aventure.
- À mes parents et ma grand-mère qui m'ont toujours soutenue avec amour et bienveillance. Votre patience et encouragements m'ont donné la force de persévérer dans les moments difficiles. Sans vous, ce parcours n'aurait pas été le même.
- Aux expatriés alsaciens [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
- Aux autres membres de ma famille et particulièrement mon frère [REDACTED] [REDACTED]
- A ma belle-famille, merci de m'avoir accueillie avec tant de bienveillance et d'affection. Votre soutien, votre bonne humeur et votre complicité ont été une véritable bouffée d'oxygène tout au long de ces années.
- A cette promotion 2020-2025 et plus particulièrement à [REDACTED]
- A mes amies de toujours [REDACTED] ainsi que [REDACTED] pour leur soutien

Table des matières

Remerciements.....	2
Table des matières.....	3
Liste des Tableaux.....	4
Listes de Figures.....	5
Liste des Annexes.....	6
Liste des abréviations.....	7
1. Introduction.....	8
2. Matériel et Méthode	10
3.Résultats.....	13
3.1 Caractéristiques générales de la population.....	13
3.2 Étude cas-témoins.....	21
3.2.1 Etude cas-témoins : population générale.....	21
3.2.2 Etude cas-témoins : comparaison des sous-groupes appariés.....	25
3.2.3 Etude cas-témoins : analyse multivariée.....	28
4.Discussion.....	30
4.1 Comparaison des résultats à la littérature.....	30
4.2 Forces et limites.....	32
4.3 Ouverture et perspectives.....	32
5. Conclusion.....	35
Bibliographie.....	36
Annexes.....	40
Résumé.....	47

Liste des Tableaux

Tableau 1 : caractéristique de la population, critères socio-économiques

Tableau 2 : caractéristiques de la population, antécédents

Tableau 3 : caractéristiques de la population, paramètres biologiques

Tableau 4 : caractéristiques de la population, paramètres concernant la grossesse et l'accouchement

Tableau 5 : comparaison des critères étudiés entre les cas et les témoins

Tableau 6 : comparaison des sous-groupes appariés en fonction de l'âge et l'indice de masse corporelle chez les cas

Tableau 7 : comparaison des critères en fonction d'un taux de ferritine au premier trimestre inférieur ou supérieur ou égal à 37,5µg/L

Listes de Figures

Figure 1 : schéma des conséquences d'une surcharge en fer et donc d'un taux de ferritine élevé sur l'organisme

Figure 2 : diagramme de la population étudiée

Figure 3 : répartition des cas (diabétiques) et témoins (non diabétiques)

Figure 4 : analyse du taux de ferritine au premier trimestre en fonction du statut diabétique gestationnel

Figure 5 : Graphique de la répartition des taux de ferritine au premier trimestre dans les différents groupes appariés

Figure 6 : forest plot de l'association entre un taux de ferritine au premier trimestre supérieur ou égal à $37,5\mu\text{g/L}$ et la nulliparité, le statut diabétique et comparaison des différents groupes

Figure 7 : distribution des taux ferritine au premier trimestre selon le statut diabétique dans les différents sous-groupes

Liste des Annexes

Annexe I : résultats de l'étude préliminaire menée, Eurofins SELAS Nice

Annexe II : comparaison des sous-groupes appariés en fonction de l'âge et l'indice de masse corporelle sans distinction entre les cas et témoins

Annexe III : comparaison des sous-groupes appariés en fonction de l'âge et l'indice de masse corporelle chez les témoins

Annexe IV : résultats de l'étude principale dans la population âgée de moins de 35 ans avec un indice de masse corporelle inférieur à 25kg/m²

Annexe V : résultats de l'étude principale dans la population de 35 ans et plus avec un indice de masse corporelle inférieur à 25kg/m²

Annexe VI : résultats de l'étude principale dans la population de moins de 35 ans avec un indice de masse corporelle supérieur ou égal à 25kg/m²

Annexe VII : résultats de l'étude principale dans la population âgée de 35 ans et plus avec un indice de masse corporelle supérieur ou égal à 25kg/m²

Liste des abréviations

ATCD = Antécédents

CNGOF = Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français

DG = Diabète Gestationnel

DT1 = Diabète de Type 1

DT2 = Diabète de Type 2

GAJ = Glycémie A Jeun

HGPO = Hyperglycémie Provoquée Orale

HTA = Hypertension Artérielle

IMC = Indice de Masse Corporelle

RCIU = Retard de Croissance Intra-Utérin

SA = Semaines d'Aménorrhée

SOPK = Syndrome des Ovaires Poly-Kystiques

T1 = Premier trimestre de grossesse

1. Introduction

Le diabète gestationnel (DG) est une pathologie caractérisée par une intolérance au glucose apparaissant pour la première fois pendant la grossesse et disparaissant dans la majorité des cas après l'accouchement. Ce trouble métabolique touche une proportion croissante de femmes enceintes, avec une prévalence passant de 10,8% en 2016 à 16,4% en 2021 en France, selon les enquêtes nationales périnatales [1]. Cette augmentation reflète en partie une prévalence accrue de facteurs de risque comme le surpoids, l'obésité et l'âge maternel avancé [1]. Le DG peut entraîner des complications significatives pour le fœtus (macrosomie, dystocie des épaules, hypoglycémie néonatale) et la mère (hypertension artérielle gravidique, pré éclampsie, risque ultérieur de diabète de type 2) [2 ; 3].

Dans le cadre du dépistage, les facteurs de risque identifiés pour cibler les patientes à risque incluent un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 25 kg/m², un âge maternel supérieur ou égal à 35 ans, un antécédent familial au premier degré de diabète de type 2 (DT2), ou un historique personnel de DG ou d'accouchement d'un enfant macrosome (CNGOF, 2010). Le dépistage se réalise initialement par une glycémie à jeun au premier trimestre, puis si nécessaire, par une hyperglycémie provoquée orale (HGPO) entre 24 et 28 semaines d'aménorrhée. Le diagnostic de DG est posé si la glycémie à jeun atteint ou dépasse 0,92 g/L au premier trimestre ou si les valeurs mesurées une ou deux heures après l'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) sont supérieures ou égales à 1,8 g/L ou 1,53 g/L respectivement.

Dans ce contexte, la ferritine, protéine de stockage du fer, a suscité un intérêt croissant en raison de son impact potentiel sur le métabolisme glucidique. Les mécanismes sous-jacents reposent sur la production des espèces réactives de l'oxygène (ROS) induites par un excès en fer. Ces ROS provoquent d'une part, des dommages aux membranes cellulaires, aux protéines et à l'ADN entraînant l'apoptose des cellules bêta pancréatiques et une insulinopénie [12 ; 13]. D'autre part, le fer excédentaire active la voie cellulaire NF-κB, régulateur clé de l'inflammation systémique, contribuant à l'insulinorésistance périphérique [11 ; 13].

Des études ont mis en évidence une association entre des niveaux de ferritine élevés et une augmentation du risque de DT2 [7]. D'autres études ont observé qu'une réduction de 50% de la concentration en ferritine chez des sujets atteints de DT2 améliore la sensibilité à l'insuline [8 ; 9 ; 10].

Concernant le DG, certaines recherches suggèrent une relation positive entre les taux de ferritine au premier trimestre de grossesse et le développement d'un DG, y compris après l'ajustement avec l'IMC et d'autres facteurs de risque [14 ; 15 ; 16 ; 17 ; 18 ; 19].

Par ailleurs, des différences significatives dans les seuils de ferritine associés au DG ont été rapportées selon les études et les populations. Certaines recherches indiquent un seuil $\geq 19,7 \mu\text{g/L}$ en Turquie, tandis que d'autres, menées au Liban, suggèrent un seuil $\geq 38,5 \mu\text{g/L}$ [4 ; 7 ; 20 ; 21 ; 22].

Malgré des implications cliniques potentielles, les études sur le lien entre la charge en fer et le risque de DG restent limitées et parfois contradictoires, avec très peu de recherches menées en France. Néanmoins, la surveillance des niveaux de ferritine pourrait aider à identifier les femmes enceintes à risque de DG. Des interventions visant à réduire les niveaux élevés de ferritine pourraient être bénéfiques pour améliorer la sensibilité à l'insuline et prévenir le DG. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour confirmer ces hypothèses et développer des stratégies de prévention efficaces.

C'est dans ce contexte que nous avons mené une étude dans la ville [redacted] comparant les taux de ferritine au premier trimestre entre des patientes avec et sans diabète gestationnel. L'objectif principal de notre étude est d'établir une corrélation entre le taux de ferritine au premier trimestre et l'apparition du DG.

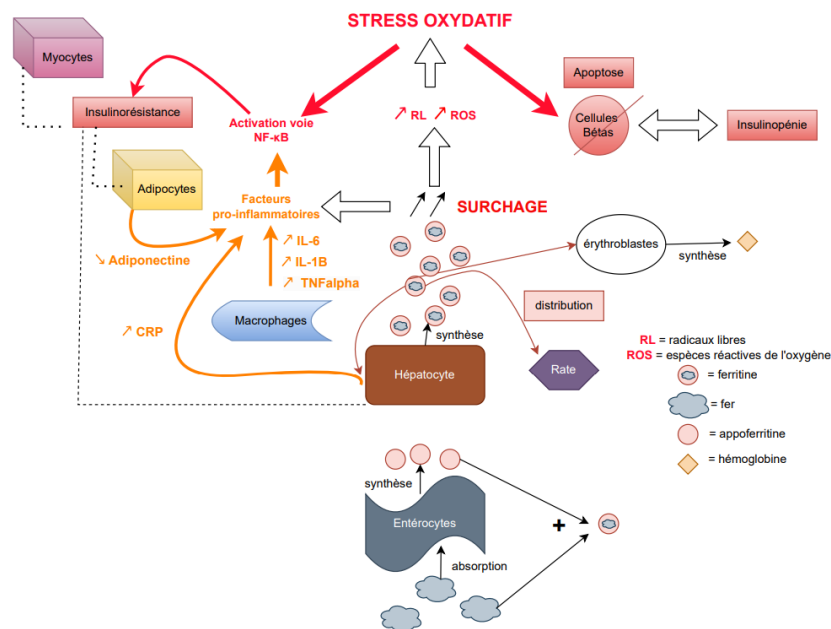


Figure 1 : schéma des conséquences d'une surcharge en fer et donc d'un taux de ferritine élevé sur l'organisme

2. Matériel et Méthode

Une étude préliminaire a été menée sur la période de 2021-2023 dans les laboratoires Eurofins [redacted], à l'aide du logiciel Hexalis, afin de vérifier la faisabilité de l'étude et d'estimer le nombre de sujets nécessaires. Au total, 128 patientes ont été incluses et réparties en deux groupes : 64 patientes présentant au cours de la grossesse une glycémie à jeun $\geq 0,92$ g/L et 64 patientes présentant au cours de la grossesse une glycémie à jeun $< 0,92$ g/L. Les taux de ferritine ont ensuite été analysés et comparés entre les deux groupes. Cette étude préliminaire suggérait un taux de ferritine plus élevé dans le groupe des glycémies $\geq 0,92$ g/L, notamment lorsque celui-ci dépassait 90 $\mu\text{g/L}$ [Annexe I].

Sur la base de ces résultats, une étude rétrospective cas-témoins monocentrique a été réalisée au CHU [redacted]. Le recueil de données s'est effectué de manière rétrospective du 12 février 2020 au 25 octobre 2024, à partir des dossiers d'obstétrique (archivés et en cours) et de la plateforme my Diabby.

L'accès aux registres médicaux du [redacted] et aux informations confidentielles des patientes a été autorisé par le comité de protection des données à caractère personnel, sous la demande n° UniCA-R24-206.

Population d'étude

Les patientes incluses dans l'étude étaient celles présentant une grossesse singleton ayant réalisé un dosage de ferritine au premier trimestre (c'est-à-dire avant 15 semaines d'aménorrhée).

- Les patientes "cas" étaient celles diagnostiquées avec un DG, soit sur la base de la glycémie à jeun au premier trimestre, soit après un test de tolérance au glucose oral (HGPO) réalisé entre 24 et 28 semaines d'aménorrhée.
- Les patientes "témoins" étaient celles sans facteur de risque de DG ou pour lesquelles le dépistage par HGPO s'est avéré négatif.

Les patientes ayant accouché avant la date prévue du dépistage par HGPO n'ont pas été incluses.

Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion regroupent les grossesses multiples, les antécédents de diabète de type 1 ou 2, de syndrome des ovaires polykystiques (SOPK), d'anémie chronique ou d'autres maladies hématologiques (telles que l'hémochromatose, les thalassémies ou la drépanocytose), de chirurgie bariatrique, de pathologie hypertensive, de maladies inflammatoires chroniques rénales et/ou hépatiques ainsi qu'une supplémentation en fer avant le prélèvement de ferritine au premier trimestre.

Appariement et variables recueillies

Un appariement d'un cas pour deux témoins a été effectué, en tenant compte de l'âge et de l'IMC pré-gestationnel.

Le critère de jugement principal est le taux de ferritine mesuré au premier trimestre. Les caractéristiques recueillies comprenaient l'âge (< 35 ans ou ≥ 35 ans), l'origine ethnique, le poids et l'IMC pré-gestationnel avant grossesse (< 25 kg/m² ou ≥ 25 kg/m²), la prise de poids pendant la grossesse, la pratique d'une activité physique régulière, le tabagisme actif en début de grossesse, l'alcoolisme en début de grossesse ainsi que les antécédents personnels médicaux et gynéco-obstétricaux.

Les données liées à la grossesse incluent la présence ou non de complications obstétricales, la voie d'accouchement, le terme de l'accouchement, le poids de naissance du nouveau-né (en grammes et percentiles), la présence ou non de complications néonatales, les résultats de l'HGPO post-partum et l'existence ou non de supplémentation en fer après le prélèvement de la ferritine au premier trimestre.

Les paramètres biologiques recueillis comprennent le taux d'hémoglobine et le taux de ferritine au premier et deuxième trimestre, ainsi que les termes des prélèvements, la glycémie à jeun au premier trimestre et les résultats de l'HGPO avec leurs termes de prélèvement respectifs.

Analyse statistique

Selon l'Assurance Maladie, la prévalence du diabète gestationnel en France s'élevait à 16,4% en 2021.[1] Pour un niveau de confiance de 95 % ($t=1,96$, marge d'erreur $m=0,05$), la formule de Cochran recommande un échantillon de 77 individus. Une inclusion de 150 femmes diabétiques et 300 témoins permet d'obtenir une représentativité statistique satisfaisante avec

un niveau de confiance de 95%, une puissance statistique validée par test du Chi² corrigé/Fisher (risque alpha = 0.05, puissance = 0.90) et pour une différence attendue du taux moyen de ferritine jugé cliniquement pertinente à 40 µg/L [2].

Des modèles de régression logistique ont été utilisés pour ajuster les facteurs de confusion potentiels et estimer l'association entre le taux de ferritine et la survenue d'un DG. La normalité et l'hétéroscédasticité des variables continues ont été évaluées, respectivement, à l'aide des tests de Shapiro-Wilk ou de White et des tests de Levene ou de Shapiro-Wilk. Les comparaisons de données continues ont fait appel aux tests t de Student non apparié, t de Welch, de Wilcoxon ou U de Mann-Whitney selon la distribution. Les variables discrètes ont été comparés au moyen du test Chi² ou au test de Fisher. Enfin, la multicolinéarité a été vérifiée grâce à la technique de Belsley-Kuh-Welsch.

3. Résultats

3.1 Caractéristiques générales de la population

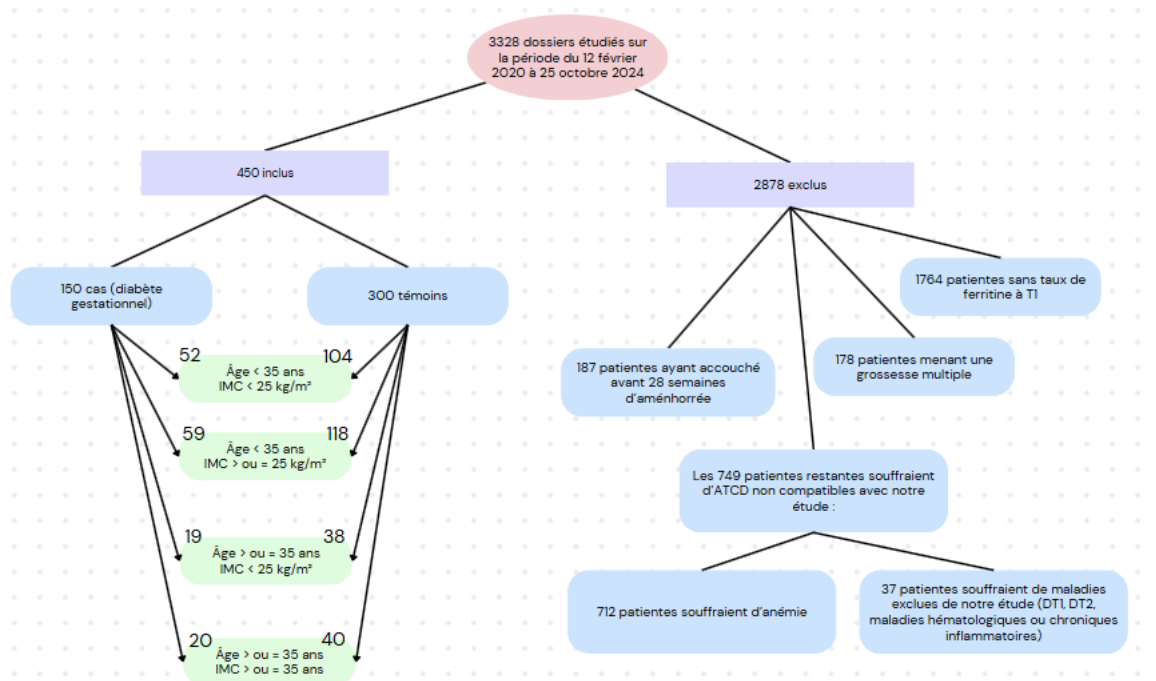


Figure 2 : diagramme de la population étudiée

Au total, 3 328 dossiers médicaux, rédigés entre le 12 février 2020 et le 25 octobre 2024, ont été examinés dans cette étude. Parmi ceux-ci, 450 patientes ont été incluses, tandis que 2 878 ont été non incluses ou exclues :

- 1 764 patientes ne disposaient pas de mesure de ferritine disponible au premier trimestre ;
- 187 patientes avaient accouché avant 28 semaines d’aménorrhée (SA) ;
- 178 patientes avaient une grossesse multiple ;
- 749 patientes présentaient des antécédents médicaux relevant des critères d’exclusion, dont 712 cas d’anémie et 37 cas de maladies chroniques inflammatoires ou de diabète de type 1 ou 2, ou d’autres pathologies hématologiques.

Parmi les 450 patientes incluses : 150 présentaient un diabète gestationnel (DG) et 300 étant des témoins. Les cas et témoins ont été appariés selon l'âge et l'IMC, formant quatre groupes distincts (Figures 2 et 3) :

- Groupe 1 : 52 cas et 104 témoins avec âge < 35 ans et IMC < 25 kg/m² ;
- Groupe 2 : 59 cas et 118 témoins avec âge < 35 ans et IMC ≥ 25 kg/m² ;
- Groupe 3 : 19 cas et 38 témoins avec âge ≥ 35 ans et IMC < 25 kg/m² ;
- Groupe 4 : 20 cas et 40 témoins avec âge ≥ 35 ans et IMC ≥ 25 kg/m².

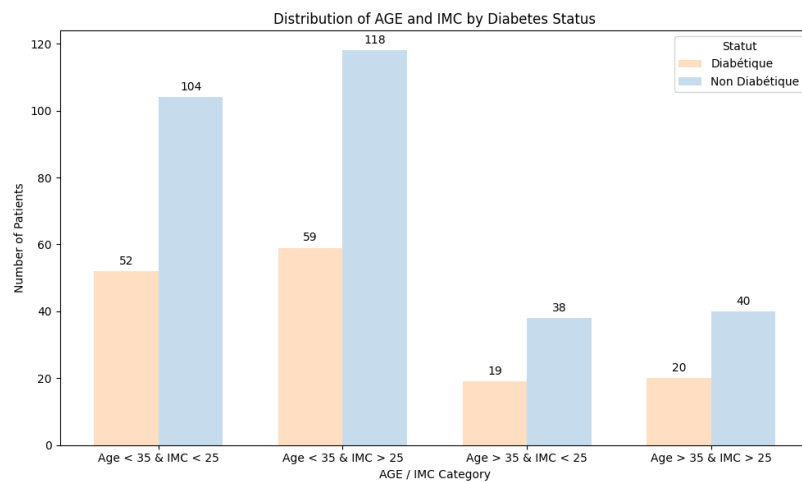


Figure 3 : répartition des cas (diabétiques) et témoins (non diabétiques)

Les caractéristiques socio-démographiques, biologiques et obstétricales des patientes ainsi que leurs antécédents seront présentés dans les tableaux 1, 2, 3 et 4.

Variables		N %
Âge (en années)	< 35	333 (74)
	≥ 35	117 (26)
Origine	<i>France métropolitaine</i>	231 (51,3)
	<i>Afrique du nord</i>	102 (22,7)
	<i>Europe autre que France</i>	50 (11,1)
	<i>Autres*</i>	67 (14,7)
Poids prépartum (en kg) (moyenne ± écart-type) [min ; max]		67,58 ± 13,34 [38,00 ; 118,00]
IMC prépartum (en kg/m ²)	< 18,5	21(4,6)
	18,5-24,9	192 (42,6)
	25-29,9	173 (38,4)
	≥ 30	64 (14,2)
Tabac en début de grossesse		63 (14)
	<i>Nombre de cigarettes par jour si Oui</i> (moyenne ± écart-type) [min ; max]	5,91 ± 3,94 [1,00 ; 20,00]

Tableau 1 : caractéristique de la population, critères socio-économiques

* *Afrique du sud, Afrique sub-saharienne, Amérique, Asie, DOM TOM, Phillipine*

Variables	N %
<u>Antécédents médicaux</u>	77 (17,1)
Si oui : type	
<i>Dysthyroïdie</i>	20 (26)
<i>Asthme</i>	16 (20,8)
<i>Maladie auto-immune</i>	7 (9,1)
<i>Autres*</i>	34 (42,2)
<u>Antécédents obstétricaux</u>	
<i>Gestité prépartum [min ; max]</i>	[1,00 ; 11,00]
<i>1</i>	127 (28,2)
<i>≥ 2</i>	323 (71,8)
<i>Parité prépartum [min ; max]</i>	[0,00 ; 6,00]
<i>0</i>	118 (41,8)
<i>1</i>	147 (32,7)
<i>2</i>	79 (17,6)
<i>≥ 3</i>	36 (8)
<i>Macrosomie</i>	5 (1,1)
<i>Prématurité</i>	21 (4,7)
<i>Complications obstétricales</i>	111 (24,7)
Si oui : type	
<i>Fausses couches</i>	77 (68,7)
<i>Hémorragie de la délivrance</i>	5 (4,5)
<i>Grossesses extra-utérines</i>	3 (2,7)
<i>Autres **</i>	27 (24,1)
<i>Voie basse instrumentale</i>	45(10)
<i>Césarienne</i>	9,8 (44)
<u>Antécédents liés au diabète</u>	
<i>Diabète gestationnel personnel lors d'une grossesse antérieure</i>	35 (7,8)
<i>Diabète de type 2 au premier degré</i>	113 (25,1)
Si oui : chez qui	
<i>Mère</i>	47 (43,8)
<i>Mère et père</i>	16 (15,1)
<i>Père</i>	44 (41)

Tableau 2 : caractéristiques de la population, antécédents

** ATCD médicaux présents :*

- *Dans moins de 3% de la population étudiée : anorexie, troubles cardiaques, épilepsie, fibromyalgie, hépatite B inactive, tumeurs, HTA non traitée, hyperthermie maligne, mastocytose, myopie, rectocolique, rhinite allergique, spondylarthrite, syndrome du côlon irritable, thrombopénie.*
- *Entre 3,9% et 9% de la population étudiée : trouble de la coagulation, dépression, herpes, migraines, maladies thromboemboliques.*

*** ATCD obstétricaux présents dans moins de 2,5 % de la population étudiée : cholestase, dystocie des épaules, hématome rétro-placentaire, interruption médicale de grossesse, mort foetale in-utéro, pré-éclampsie, thrombopénie, ventriculomégalie, HTA non traitée, menace d'accouchement prématuré, oligoamnios, pyélonéphrite.*

Variables	Moyenne \pm Ecart-type [min ; max]
Paramètres biologiques du premier trimestre	
<i>Hémoglobine (g/L)</i>	12,73 \pm 0,89 [11,00 ; 15,30]
<i>Taux de ferritine (μg/L) (n%)</i>	
≤ 20	139 (30,9)
> 20	311 (69,1)
<i>Terme taux de ferritine (SA)</i>	12,79 \pm 3,79 [3,00 ; 15,00]
<i>Glycémie à jeun (g/L) (n%)</i>	
$< 0,92$	270 (77,8)
$\geq 0,92$	77 (22,2)
<i>Terme de la glycémie à jeun (SA)</i>	12,63 \pm 3,94 [3,00 ; 22,00]
Paramètres biologiques du deuxième trimestre	
<i>Taux de ferritine (μg/L) (n%)</i>	
≤ 20	178 (81,3)
> 20	41 (18,7)
<i>Terme taux de ferritine</i>	27,80 \pm 3,19 [16,00 ; 28,00]
<i>Glycémies de l'hyperglycémie provoquée orale (g/L) (n%)</i>	
<i>Glycémie à jeun</i>	
$< 0,92$	240 (78,2)
$\geq 0,92$	67 (21,8)
<i>Glycémie après 1 heure</i>	
$< 1,80$	237 (82,9)
$\geq 1,80$	49 (17,1)
<i>Glycémie après 2 heures</i>	
$< 1,53$	241 (83,7)
$\geq 1,53$	47 (16,3)
<i>Terme hyperglycémie provoquée orale (SA)</i>	26,77 \pm 2,91 [18,00 ; 32,00]
Groupe sanguin et Rhésus (n%)	
<i>O</i>	202 (44,9)
<i>A</i>	162 (36)
<i>AB</i>	20 (4,4)
<i>B</i>	66 (14,7)
<i>Rhésus +</i>	404 (89,8)
<i>Rhésus -</i>	46 (10,2)

Tableau 3 : caractéristiques de la population, paramètres biologiques

Variables	N %
Prise de poids pendant la grossesse (kg) (<i>moyenne ± écart-type</i>) [<i>min ; max</i>]	13,45 ± 6,46 [-4,00 ; 33,00]
Supplémentation en fer	311 (69,3)
Présence de complication obstétricale Si oui : type	86 (19,2)
<i>Diminution des mouvements actifs fœtaux</i>	21 (24,4)
<i>Macrosomie</i>	20 (23,2)
<i>Menace d'accouchement prématuré</i>	11 (12,8)
<i>Autres *****</i>	46 (52,2)
Présence de complication à l'accouchement Si oui : type	35 (7,8)
<i>Anomalies du rythme cardiaque fœtal</i>	16 (45,7)
<i>Hémorragie de la délivrance</i>	12 (34,3)
<i>Accouchement prématuré</i>	3 (8,6)
<i>Autres *****</i>	4 (11,3)
Modalité d'accouchement	
<i>Césarienne</i>	82 (18,4)
<i>Voie basse instrumentale</i>	60 (13,3)
Terme (SA)	
< 37	26 (5,7)
37-38+6	96 (21,3)
39-40+6	267 (59,3)
≥ 41	61 (13,5)
Poids de naissance de l'enfant Grammes	
< 2500g	30 (6,7)
2500-3999	381 (84,6)
4000-4199	28 (6,2)
≥ 4200	11 (2,4)
Percentiles	
< 10eP	33 (7,3)
10-89eP	374 (83,1)
≥ 90eP	43 (9,5)
Sexe de l'enfant	
<i>Fille</i>	244 (54)
<i>Garçon</i>	206 (46)
Si diabète gestationnel : Présence d'un traitement par insuline (%) Si oui : type	28 (18,7)
<i>Insuline Lente</i>	15 (62,5)
<i>Insuline Lente + Rapide</i>	8 (3,3)
<i>Insuline Rapide</i>	1 (4,1)

Tableau 4 : caractéristiques de la population, paramètres concernant la grossesse et l'accouchement

*** *Supplémentation en fer per os : Tardyféron, Inofer, Timoférol, Ferrograd, Ferrostrane, Oligobiane, Thalamag*

**** *Complications obstétricales présentes :*

- *Dans moins de 3% de la population : primo-infection d'herpès, chorioamniotite, hématome rétro-placentaire, HTA non traitée, hyperthermie, métrorragies à T3, oligoamnios, protéinurie isolée, pyélonéphrite, rupture prématurée des membranes, thrombopénie*
- *Entre 3% et 10% de la population : anomalies du rythme cardiaque fœtal, cholestase, hydramnios, pré-éclampsie, oligoamnios, retard de croissance in utéro, siège*

***** *Complications à l'accouchement présentes chez moins de 6% de la population : allo-immunisation, délivrance artificielle/révision utérine, dystocie des épaules*

Les origines les plus représentées parmi les patientes étaient celle de la France métropolitaine (51,3%) et de l'Afrique du Nord (22,7%) (Tableau 1). Par ailleurs, 42,6% des femmes présentaient un IMC pré-partum dans la norme, compris entre 18,5 et 24,9 kg/m², tandis que 38,4% étaient en surpoids, IMC compris entre 25 et 29,9 kg/m² (Tableau 1). La plupart étaient nullipares au moment de la grossesse étudiée (41,8%) (Tableau 2).

Concernant les antécédents médicaux, 17,1% des patientes présentaient au moins une pathologie, dont des dysthyroïdies (26%) (Tableau 2). Seulement 7,8% avaient un antécédent de DG et 25,1% rapportaient un antécédent familial de diabète de type 2 au premier degré (Tableau 2).

Au premier trimestre, 30,9% patientes étaient en carence de fer ($\leq 20\mu\text{g/L}$) contre 81,3% au deuxième trimestre (Tableau 3). Après le prélèvement du premier trimestre, 69,3 % d'entre elles ont reçu une supplémentation en fer (Tableau 4). Au premier trimestre, 22% des femmes présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque avaient une GAJ positive ($\geq 0,92\text{g/L}$). Lors de l'HGPO, la mesure la plus pathologique était celle faite à jeun (21,8%) (Tableau 3).

Au cours de la grossesse, 19,2% des patientes ont présenté des complications, notamment des diminutions de mouvements actifs fœtaux (24,4%) ou de la macrosomie (23,2%) (Tableau 4). La majorité des patientes (81,6%) ont accouché par voie basse, dont 13,3% avec instrumentation, le plus souvent à terme entre 39 et 40 SA + 6 jours (59,3%) (Tableau 4). Pour 81,3% des nouveau-nés, le poids de naissance se situait entre 2500 et 3999 g, correspondant à un percentile compris entre le 10^e et le 90^e (Tableau 4).

Enfin, parmi les patientes atteintes de DG, 18,7% ont nécessité une insulinothérapie (Tableau 4).

3.2. Etude cas-témoins

3.2.1 Etude cas-témoins : population générale

Les résultats concernant l'étude cas-témoins est présentée dans le Tableau 5 et la Figure 4.

	Cas (n%) 150 (33,3)	Témoins (n%) 300 (66,7)	p.value
Paramètres pré-grossesse			
<i>Âge (moyenne ± écart-type)</i>	31,2 (±5,4)	30,6 (±5,6)	0,3512
<i>Poids (kg) (moyenne ± écart-type)</i>	71,6 (±14,8)	65,6 (±12,1)	<0,001
<i>Indice de masse corporelle (kg/m²) (moyenne ± écart-type)</i>	26,7 (±5,6)	24,4 (±4,4)	<0,001
<i>Gestité (moyenne ± écart-type)</i>	2,5 (±1,5)	2,6 (±1,5)	0,279
<i>Nullipare</i>	61 (40,7)	127 (42,3)	0,725
<i>Consommation de tabac</i>	23 (15,3)	40 (13,3)	0,665
Ethnies			
<i>France métropolitaine</i>	75 (50)	156 (52)	
<i>Afrique du Nord</i>	43 (28,7)	59 (19,7)	0,11
<i>Europe hors France</i>	12 (7,9)	38 (12,7)	
<i>Autres</i>	20 (13,4)	47 (15,6)	
Taux de ferritine			
<i>Premier trimestre (µg/L) (moyenne ± écart-type)</i>	51,8 (±38,8)	34,8 (±26,7)	<0,001
≤ 20	32 (20,7)	107 (52,3)	
> 20	119 (79,3)	193 (47,6)	
<i>Deuxième trimestre (µg/L) (moyenne ± écart-type)</i>	21,5 (±23,1)	14,3 (±9,3)	<0,001
≤ 20	49 (68)	113 (76,8)	
> 20	23 (32)	34 (23,2)	
Présence d'antécédents			
<i>Diabète gestationnel</i>	27 (18)	8 (2,7)	<0,001
<i>Césarienne</i>	21 (14)	23 (7,7)	0,007
<i>Diabète de type 2 familial au premier degré</i>	49 (32,7)	64 (21,3)	0,012
<i>Prématurité</i>	9 (6)	12 (4)	0,350
<i>Pathologies *</i>	34 (22,7)	43 (14,3)	0,037
<i>Complications obstétricales **</i>	31 (20,7)	80 (26,7)	0,202
Grossesse			
<i>Prise de poids (kg) (moyenne ± écart-type)</i>	12,2 (±6,5)	14 (±6,4)	0,008
Présence de complication obstétricale			
<i>Macrosomie</i>	39 (26)	47 (15,7)	0,013
<i>Diminution des mouvements actifs fœtaux</i>	16 (41)	4 (8,5)	
<i>Diminution des mouvements actifs fœtaux</i>	3 (7,7)	12 (25,5)	
<i>Menace d'accouchement prématuré</i>	3 (7,7)	8 (17)	
<i>Autres ***</i>	14 (35,9)	21 (44,7)	
Accouchement			
<i>Terme de l'accouchement (jours) (moyenne ± écart-type)</i>	273,5 (±11,4)	276,5 (±13,5)	
Voie d'accouchement			
<i>Césarienne</i>	27 (18)	56 (18,6)	<0,001
<i>Voie basse : extraction</i>	23 (15,3)	37 (12,3)	1
<i>Poids de l'enfant à la naissance (percentiles)</i>			0,462
< 10eP	17 (11,3)	33 (11)	
10-89eP	119 (79,3)	239 (79,7)	0,3829
≥ 90eP	14 (9,3)	28 (9,3)	

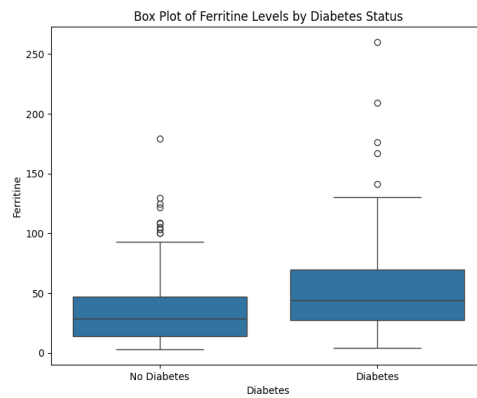
Tableau 5 : comparaison des critères étudiés entre les cas et les témoins

* Pathologies présentent chez au moins 8% des patientes : dysthyroïdie, asthme, maladie auto-immune, dépression

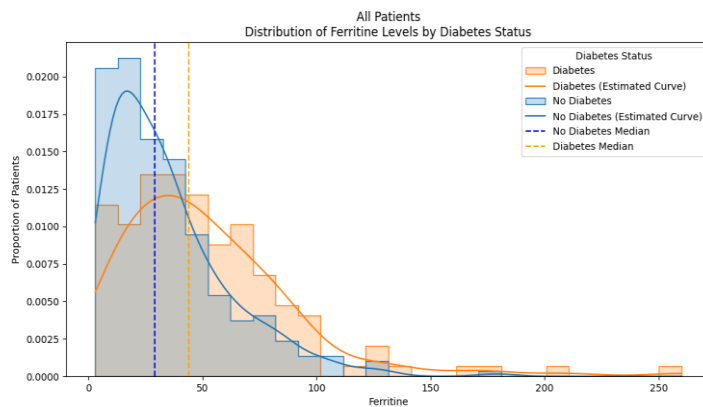
** ATCD de complications obstétricales présentent chez au moins 5% des patientes : fausses couches, grossesses extra-utérines, hémorragie de la délivrance, pré-éclampsie

*** Complications obstétricales présentent chez au moins 5% des patientes : cholestase, pré-éclampsie, petit poids pour âge gestationnel

3.a Box plot des taux de ferritine selon le statut diabétique gestationnel



3.b Distribution des taux de ferritine selon le statut diabétique gestationnel



3.c Courbe ROC illustrant la relation entre le taux de ferritine et le développement du diabète gestationnel

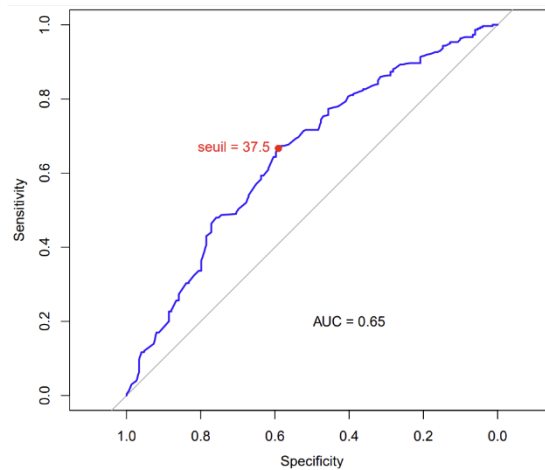


Figure 4 : analyse du taux de ferritine au premier trimestre en fonction du statut diabétique gestationnel

Parmi l'ensemble de la cohorte, 14% des patientes déclaraient fumer en moyenne 6 cigarettes par jour (Tableau 1). Aucune différence significative n'a été observée quant à la consommation de tabac entre les cas et témoins (Tableau 3). Les femmes atteintes de DG présentaient davantage de pathologies en anté-partum de manière statistiquement significative (22,7 versus 14,3%), notamment des dysthyroïdies (20,6 versus 13%), ainsi qu'un taux d'antécédent de césarienne près de deux fois plus élevé (14 versus 7,7%) mais sans différence sur les antécédents de complications obstétricales (Tableau 3). Les patientes originaires d'Afrique du Nord sont davantage représentées dans la population de DG, alors que celles de France métropolitaine sont représentées dans les mêmes proportions dans les groupes cas et témoins (Tableau 3).

Concernant les facteurs de risques spécifiques au DG, l'IMC pré-partum était statistiquement plus élevé de manière significative chez les cas (26,7 kg/m² versus 24,4 kg/m²) qui présentaient également une proportion plus importante d'antécédent de DG (18% versus 27%) et diabète de type 2 au premier degré (32,7% versus 21,3%) (Tableau 5).

Les femmes du groupe cas prenaient en moyenne moins de poids pendant leur grossesse de manière statistiquement significative (12,2 kg versus 14 kg) alors qu'elles présentaient plus de complications obstétricales (26% versus 15,7%) notamment la macrosomie (41 versus 8,5%) (Tableau 3). Elles accouchaient également en moyenne trois jours plus tôt que les témoins (273,5 jours versus 276,5 jours) sans différence significative sur le taux de césariennes ni les complications liées à la voie d'accouchement ni le poids des enfants à la naissance (Tableau 3).

Enfin, nos données retrouvent un taux de ferritine au premier trimestre significativement plus élevé chez les patientes présentant un DG avec un seuil de dépistage à 37,5 µg/l (Figure 4). Les moyennes +/- écart-type [min ; max] ; med [Q1 ; Q3] avec $p < 0,001$ étaient respectivement de 51.76 ± 38.71 [4 ; 260.0] ; 44 [27.25 ; 69.9] pour les cas et 34.77 ± 26.66 [3 ; 179.0] ; 29.0 [14.00 ; 47.0] pour les témoins (Figure 4). Cependant, l'aire sous la courbe était légèrement inférieure à 0,70, reflétant une performance modérée (Figure 4).

3.2.2 Etude cas-témoins : comparaison des sous-groupes appariés

La comparaison des sous-groupes appariés chez les cas uniquement sera présentée dans le tableau 6. On retrouvera ces mêmes analyses en annexe II et III pour la population générale et les témoins respectivement.

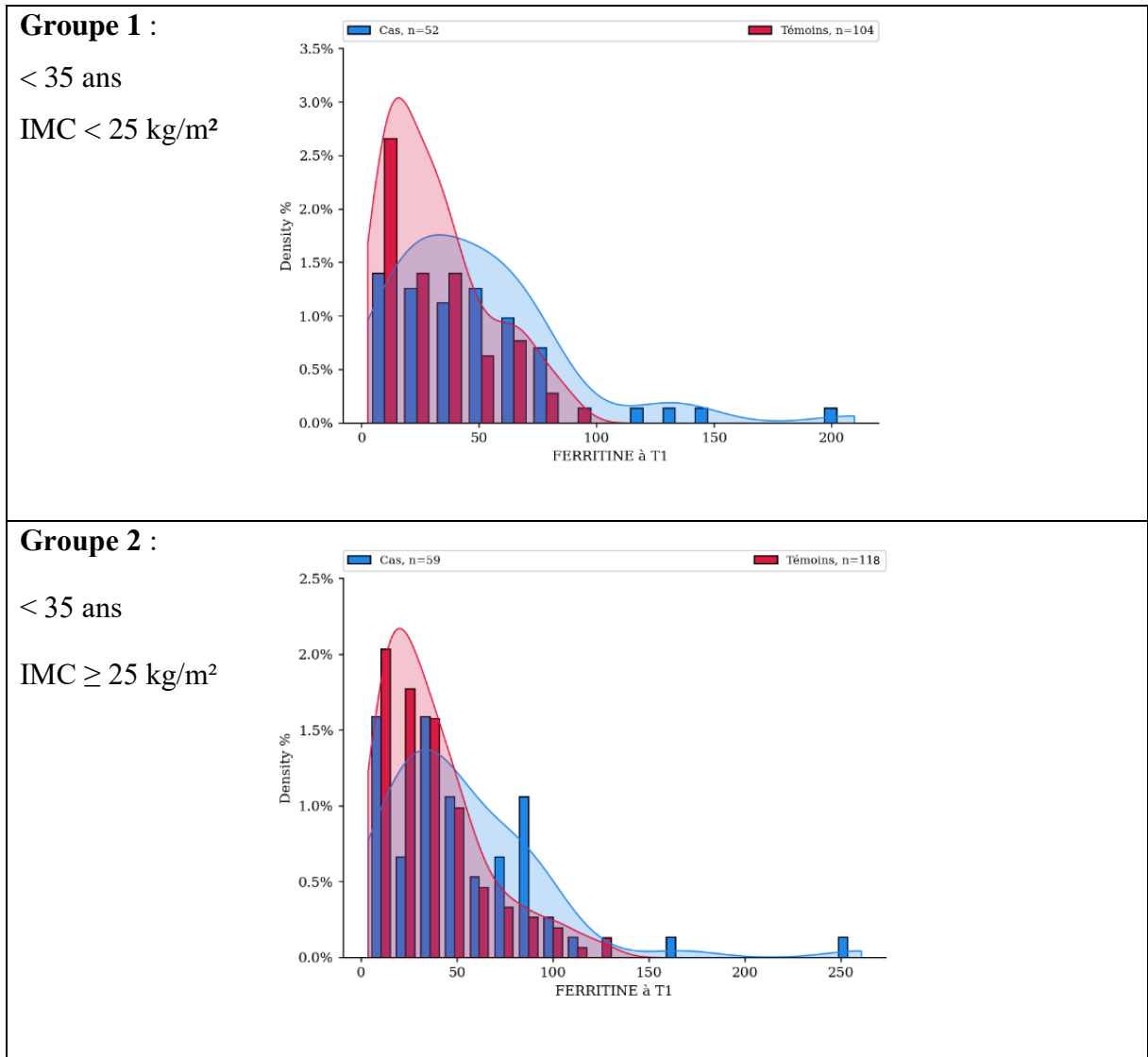
	Groupe 1 < 35 ans IMC < 25 kg/m² (n%) 52 (34,7)	Groupe 2 < 35 ans IMC ≥ 25 kg/m² (n%) 59 (39,3)	Groupe 3 ≥ 35 ans IMC < 25 kg/m² (n%) 19 (12,7)	Groupe 4 ≥ 35 ans IMC ≥ 25 kg/m² (n%) 20 (13,3)	p-value
Paramètres pré-partum					
Gestité (moyenne ± écart-type)	2,2 (±1,5)	2,4 (±1,5)	3 (±1,6)	3 (±1,5)	0,05
1	22 (42,3)	20 (33,9)	2 (10,5)	2 (10)	
≥ 2	30 (57,7)	39 (66,1)	17 (89,5)	18 (90)	
Nulliparité	26 (50)	28 (47,5)	3 (15,8)	4 (20)	0,008
Taux de ferritine					
Premier trimestre(µg/L) (moyenne ± écart-type)	49 (±38,2)	52 (±42,8)	41,2 (±25,5)	68,8 (±35,6)	0,041
≤ 20	13 (25)	13 (22)	5 (26,3)	0	
> 20	39 (75)	46 (88)	14 (73,7)	20 (100)	0,021
Deuxième trimestre (µg/L) (moyenne ± écart-type)	16,4 (±14,2)	21,3 (±27,8)	16,4 (±9,3)	35,4 (±26,2)	
≤ 20	19 (82,6)	26 (83,9)	7 (100)	6 (54,5)	
> 20	4 (17,4)	5 (16,1)	0	5 (45,5)	
Grossesse					
Complications obstétricales	13,5 (13,5)	25 (42,4)	2 (10,5)	5 (25)	0,003
Insulinothérapie	6 (11,5)	14 (23,7)	0	8 (40)	0,004
Poids de naissance de l'enfant (g) (moyenne ± écart-type)	3255,9 (±516,6)	3337,9 (±594,8)	3211,7 (±468,9)	3313,4 (±586,1)	0,049
< 2500g	1 (1,9)	3 (5,1)	2 (10,5)	2 (10)	
2500-3999	49 (94,2)	53 (89,8)	16 (84,2)	17 (85)	
4000-4199	1 (1,9)	2 (3,4)	1 (5,3)	1 (5)	
≥ 4200	1 (1,9)	1 (1,7)	0	0	

Tableau 6 : comparaison des sous-groupes appariés en fonction de l'âge et l'indice de masse corporelle chez les cas

Dans le tableau 6, on remarque que les patientes âgées de 35 ans et plus avaient une parité plus importante que le reste de la population. Les complications obstétricales s'avèrent significativement plus fréquentes dans les groupes présentant un IMC ≥ 25kg/m² (groupes 2 et 4), en particulier le groupe 2 (42,4 %). Par ailleurs, la nécessité d'une insulinothérapie suit la même tendance, notamment dans le groupe 4 (40%).

Les taux de ferritine au premier et deuxième trimestre augmentant avec l'âge et l'IMC, atteignant leur maximum dans le groupe 4 (Tableau 6).

Les analyses graphiques comparant les taux de ferritine au premier trimestre entre les cas et les témoins seront présentées dans la figure 7. Les box-plots et courbes ROC correspondantes seront retrouvées en annexes IV, V, VI et VII.



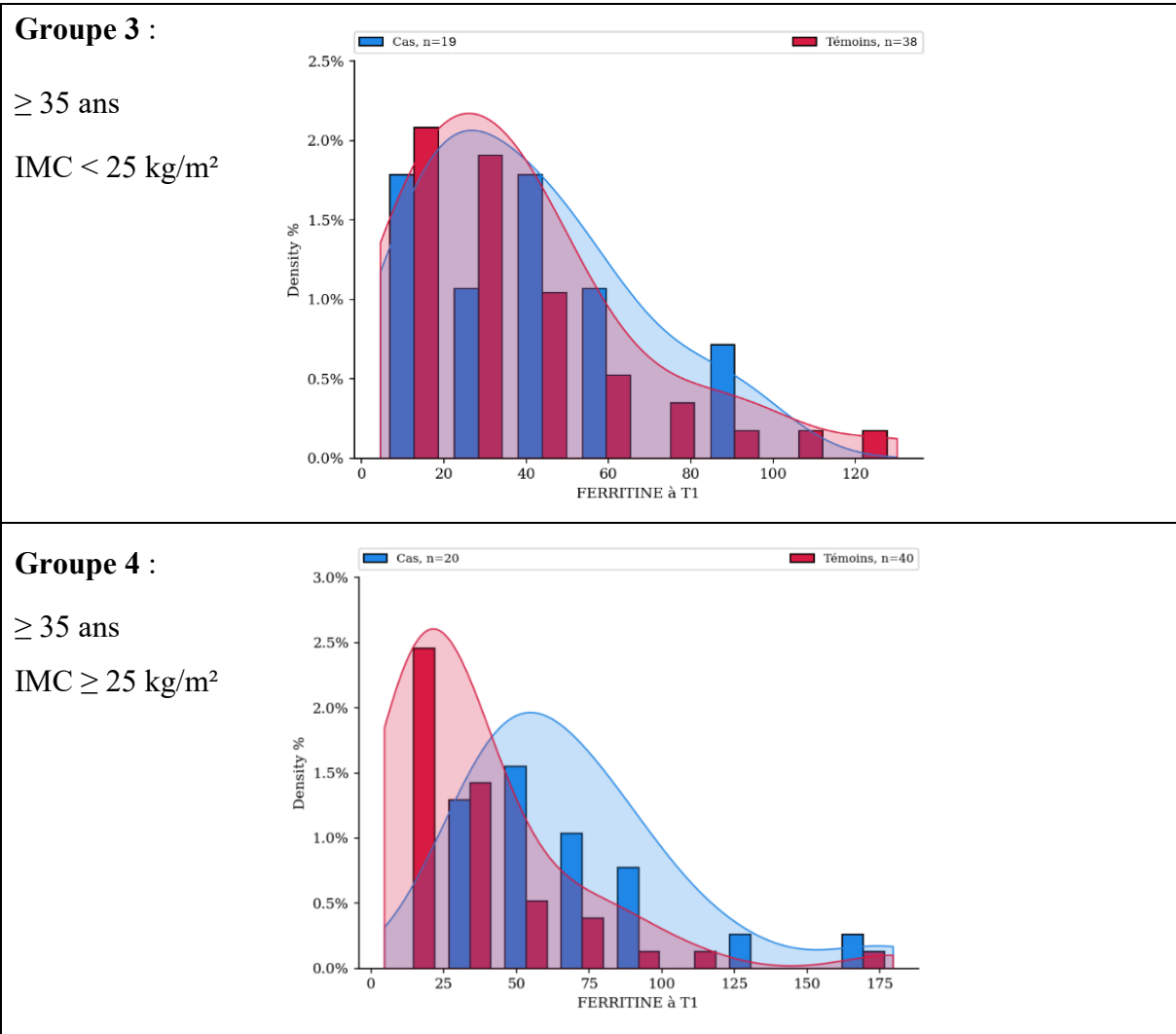


Figure 7 : distribution des taux ferritine au premier trimestre selon le statut diabétique dans les différents sous-groupes

Dans la figure 7, on retrouve l'association entre le surpoids et des taux de ferritine plus élevés et lorsque l'âge dépasse les 35ans (groupe 4), la courbe est nettement décalée chez les cas en faveur des taux supérieurs. Dans ce même groupe, la courbe ROC présente une aire sous la courbe plus importante de 0,81 avec un seuil à 38,5 $\mu\text{g/L}$ (Annexe VII).

3.2.3 Etude cas-témoins : étude multivariée

Une comparaison des variables explicatives a été réalisée entre deux groupes de taux de ferritine au premier trimestre, en prenant comme seuil la valeur de 37,5µg/L issue de la courbe ROC (Tableau 8). Les résultats de la régression logistique multivariées seront présentés dans les Figures 5 et 6.

Variable	Taux ferritine T1 < 37,5 µg/L (n%) 260 (57,8)	Taux ferritine T1 ≥ 37,5 µg/L (n%) 190 (42,2)	p-Value
<i>Parité</i>			0.011
<i>Multipare</i>	165 (63.46)	97 (51.05)	
<i>Nullipare</i>	95 (36.54)	93 (48.95)	
<i>Cas / témoins</i>			<0.001
<i>Cas</i>	61 (40,7)	89 (59,3)	
<i>Témoins</i>	199 (66,3)	101 (33,7)	
<i>Groupe AGE/IMC</i>			0.464
< 35 ans et IMC < 25	93 (35.7)	63 (33.2)	0.55
< 35 ans et IMC ≥ 25	104 (40)	73 (38.4)	0.73
≥ 35 ans et IMC < 25	34 (13.1)	23 (12.1)	0.046
≥ 35 ans et IMC ≥ 25	29 (11.2)	31 (16.3)	0.51
<i>Âge</i>			0.372
≥ 35 ans	63 (24.2)	54 (28.4)	
< 35 ans	197 (75.8)	136 (71.6)	
<i>Indice de masse corporelle</i>			0.512
≥ 25 kg/m ²	133 (51.2)	104 (54.7)	
< 25 kg/m ²	127 (48.8)	86 (45.3)	

Tableau 8 : comparaison des critères en fonction d'un taux de ferritine au premier trimestre inférieur ou supérieur ou égal à 37,5µg/L

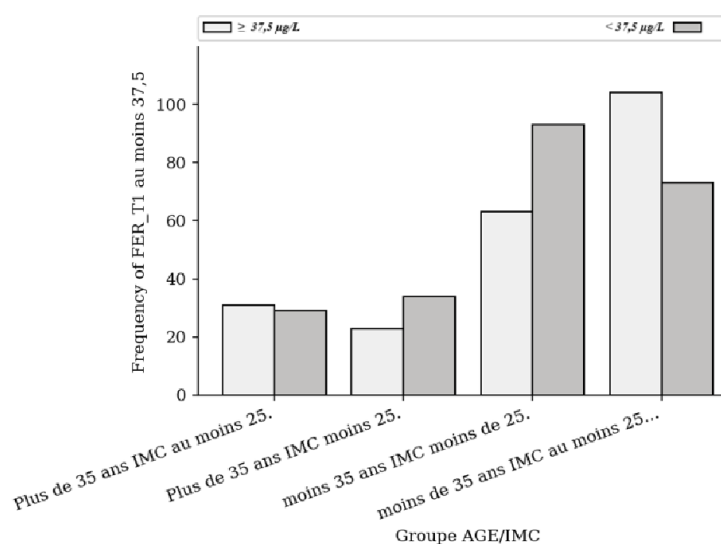


Figure 5 : Graphique de la répartition des taux de ferritine au premier trimestre dans les différents groupes appariés

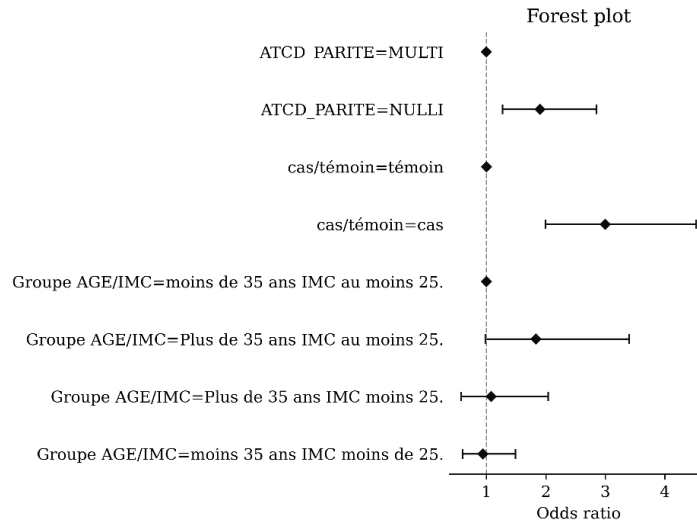


Figure 6 : forest plot de l'association entre un taux de ferritine au premier trimestre supérieur ou égal à 37,5µg/L et la nulliparité, le statut diabétique et comparaison des différents groupes

Dans la présente étude, les nullipares (OR=1,9, [1,27 ; 2,85], p= 0,002) et les patientes atteintes de DG (OR=3,0, [1,99 ; 4,53], p 0,0001) ont un taux de ferritine au premier trimestre significativement plus élevé (Tableau 8 et Figure 6).

De plus, lorsque l'on analyse l'indice de masse corporelle (IMC), il apparaît que les patientes ayant un $IMC \geq 25$ kg/m² présentent les concentrations de ferritine les plus élevées au premier trimestre (Figure 5).

4. Discussion

4.1. Comparaison des résultats à la littérature

Les résultats de la présente étude suggèrent qu'un taux de ferritine élevé au premier trimestre est associé à un risque significativement plus élevé de développer un DG, avec une augmentation des complications obstétricales accrues, notamment la macrosomie. Lors des analyses en sous-groupes, la différence entre les taux de ferritine est d'autant plus marquée lorsque l'âge et l'IMC sont élevés. Ces deux paramètres étant des facteurs de risque reconnus de DG conduisant à un dépistage systématique, la pertinence d'ajouter la ferritine à ce même dépistage doit être interprétée avec précaution, ce d'autant plus que la courbe ROC (Figure 4) montre une performance prédictive modérée ($AUC < 0,7$). Ainsi, l'âge, l'IMC et les antécédents familiaux restent essentiels pour évaluer le risque de DG et la ferritine pourrait constituer un outil complémentaire intéressant à condition de l'interpréter dans un contexte clinique plus large.

Association entre ferritine élevée et DG

Le seuil critique de ferritine doit être évalué spécifiquement dans chaque population, car il varie selon l'origine ethnique. Dans la présente étude, ce seuil est estimé à 37,5 $\mu\text{g/L}$ mais plusieurs travaux ont rapporté des valeurs de seuils différents :

- **Liban** (2014) : Zein et al, ont suggéré un seuil de 38,5 $\mu\text{g/L}$ tout en soulignant la nécessité d'études complémentaires [4].
- **Turquie** (2004) : Tarim et al. ont déterminé qu'un taux de ferritine $\geq 19,7 \mu\text{g/L}$ constituerait un facteur de risque de DG [5].
- **Etats-Unis** (New Jersey ,2006) : un taux de ferritine $\geq 58 \mu\text{g/L}$ doublerait le risque de développement du DG [6].
- **Iran** (2013) : un seuil estimé à 45 $\mu\text{g/L}$ serait associé à un risque 1,4 fois plus élevé de DG [7].
- **Chine** (2001) : une ferritine $\geq 47,4 \mu\text{g/L}$ au troisième trimestre serait concomitante au développement d'un DG [9].

Amiri et al, ont montré qu'un taux $\geq 80 \mu\text{g/L}$ augmenteraient le risque de DG d'un facteur 2,4, tandis qu'un taux $< 20 \mu\text{g/L}$ réduirait ce risque de 82 % [8]. Guo et al, rapportent également

une association positive entre un taux de ferritine élevé en début de grossesse et le développement du DG, sans pour autant préciser le seuil exact [10].

Association entre ferritine élevée, IMC et DG

Nos résultats indiquent qu'un taux de ferritine élevé au premier trimestre combiné à un IMC élevé augmente significativement le risque de développer un DG. Cette observation rejoint plusieurs études antérieures :

- Chen et al, ont montré qu'un taux de ferritine élevé est positivement corrélé avec l'IMC et le tour de taille anté-partum, la ferritine pouvant alors refléter la masse grasse corporelle. Dans cette étude, les femmes obèses présentent un risque 3,5 fois plus élevé de DG [6].
- Fernandez-Real et al, ont démontré que l'IMC et un taux de ferritine élevé constituent deux prédicteurs indépendants de la sensibilité à l'insuline, pointant la ferritine comme un marqueur de résistance à l'insuline [12].
- Wrede et al, ont rapporté que la ferritine sérique est significativement augmentée chez les individus ayant un IMC > 25 kg/m² [13].
- Soheilykhah et al, ont montré qu'une ferritine ≥ 45 ng/ml, associée à un IMC ≥ 30 kg/m² avant la grossesse, multipliait par 2,37 le risque de DG [7].

Ces constatations, soulignent la nécessité de contrôler la prise de poids chez les femmes en surpoids ou en obésité, avant la grossesse, afin de prévenir non seulement le risque de DG et le recours à l'insulinothérapie [12] ainsi que le nombre de complications obstétricales et d'extractions instrumentales.

Gain pondéral et issue de la grossesse

De manière surprenante, nos données montrent que les femmes du groupe cas ont pris en moyenne moins de poids pendant leur grossesse et accouchaient légèrement plus tôt que les témoins. Une explication possible réside dans le suivi renforcé et le contrôle glycémique strict mis en place chez les patientes diagnostiquées pour un DG. En cas de déséquilibre de celui-ci, un déclenchement de l'accouchement est préconisé autour de 39SA, ce qui pourrait expliquer la baisse du gain pondéral en fin de grossesse et l'accouchement plus précoce.

4.2 Forces et limites de l'étude

Forces

L'étude se distingue tout d'abord par un appariement rigoureux des patientes cas et témoins en fonction de l'âge et l'IMC, ce qui renforce la robustesse des résultats. De plus, l'échantillon inclus un nombre de cas supérieur au calcul du nombre de sujets nécessaire pour répondre aux exigences de puissance statistique estimé à 77 cas. Enfin, à notre connaissance, cette étude était une des rares menée sur une population européenne avec des résultats concordants avec ceux rapportés dans la littérature scientifique, venant ainsi appuyer la validité de nos observations.

Limites

Cependant, certaines limites doivent être prises en considération pour interpréter pleinement la portée de l'étude.

Le caractère monocentrique, limite la prise en compte de la variabilité géographique qui pourrait influencer les résultats. Une étude multicentrique permettrait d'inclure une population plus diversifiée et généraliser les résultats.

Par ailleurs, malgré l'appariement mis en place pour homogénéiser la répartition des cas et témoins, les patientes âgées de plus de 35 ans sont moins nombreuses réduisant l'effectif des groupes 3 et 4.

Enfin, la présente étude apporte des éléments de réflexion intéressants quant au rôle potentiel de la ferritine dans la survenue du DG mais des essais prospectifs englobant différentes populations ethniques permettraient de clarifier davantage la place du biomarqueur dans la prédiction du DG.

4.3 Ouverture et perspectives

Plusieurs pistes de recherches méritent d'être explorées afin d'éclairer davantage les facteurs contribuant au développement d'un DG.

Tabac

Bowers et al, suggèrent que le risque de DG pourrait être multiplié par 4 chez les fumeuses, probablement en raison de l'effet pro-oxydant de la cigarette [14]. Toutefois, dans la présente étude, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les patientes cas et témoins dans la consommation de tabac.

Hémoglobine élevée

Certaines recherches indiquent qu'un taux d'hémoglobine élevé pourrait représenter un facteur de risque indépendant du DG, alors qu'un taux bas serait associé à une diminution du risque de développer la maladie [14], [29], [30], [31].

Apports alimentaires en fer

Plusieurs études indiquent qu'un apport alimentaire important en fer à la fois avant [14], [16] et pendant [15] la grossesse serait significativement associé à un risque accru de DG. Une distinction est toutefois faite entre le fer hémique (d'origine animale) pour lequel plusieurs travaux rapportent une association marquée avec la survenue d'un DG [2 ; 14 ; 17 ; 19] et le fer non hémique (d'origine végétale) qui ne semble pas être corrélé à ce risque [15 ; 17].

Indications de la supplémentation en fer per os et recommandations actuelles

Pour prévenir les conséquences d'une carence martiale, une supplémentation en fer *per-os* peut être proposée. Celle-ci repose sur l'administration de fer non hémique principalement, dont l'impact sur le développement du DG reste controversé. Certaines études n'observent aucune influence significative sur le risque de DG [14, 23] tandis que d'autres suggèrent une altération de la sécrétion d'insuline [28].

Effets secondaires d'une supplémentation systématique

Une supplémentation systématique en fer à des doses dépassant 45 mg par jour peut entraîner plusieurs effets indésirables : troubles gastro-intestinaux (nausées, constipation), altération des échanges utéroplacentaires et augmentation du risque de petit poids de naissance, retard de croissance intra-utérin, maladies hypertensives gravidiques et accouchement prématuré [4]. De plus, lorsqu'elle est associée à de la vitamine C chez des femmes ayant déjà des réserves suffisantes, la supplémentation peut favoriser la production de radicaux libres et augmenter le risque de cancérogenèse [27].

Vers une supplémentation individualisée

L'ensemble de ces éléments soulignent la nécessité d'individualiser la prescription de fer *per-os* en tenant compte des besoins spécifiques de chaque femme enceinte. Selon le CNGOF, il est nécessaire d'évaluer la consommation de viande et poisson avant d'instaurer une supplémentation [32]. Or, dans la présente étude, plus de deux tiers des femmes ont été supplémentées en fer *per-os*, sans distinction de leur statut marital. Une approche plus personnalisée, fondée sur l'évaluation des réserves en fer, pourrait optimiser à la fois la prévention de la carence et de la surcharge en fer en limitant les complications potentielles.

5. Conclusion

Cette étude rétrospective monocentrique met en évidence une association significative entre des taux de ferritine élevés au premier trimestre de la grossesse et le développement ultérieur d'un DG. Un seuil de ferritine de 37,5 µg/L a été identifié comme étant associé à un risque accru de développer cette pathologie dans la population étudiée.

Cependant, l'augmentation du risque est également influencée par l'âge et l'IMC, paramètres déjà inclus dans le dépistage du DG. De ce fait, l'inclusion du dosage de la ferritine dans le dépistage de la population générale ne semble pas pertinente. Toutefois, il serait intéressant que le clinicien reste vigilant face à des taux de ferritine dépassant ce seuil.

Bien que cette étude fournisse des éléments de réflexion intéressants sur le rôle potentiel de la ferritine dans la genèse du DG, ils soulignent également la nécessité de poursuivre les recherches. Celles-ci devraient viser à mieux comprendre les mécanismes biologiques sous-jacents et d'évaluer l'efficacité d'éventuelles interventions visant à moduler les niveaux de ferritine pour diminuer le risque de DG et améliorer le pronostic obstétrical.

En particulier, des études prospectives multicentriques apparaissent nécessaires pour confirmer ces données et analyser l'effet de différentes stratégies de supplémentation en fer sur le risque de DG, en tenant compte des facteurs de risque individuels et des apports alimentaires.

Bibliographie

- [1] « Le diabète gestationnel : définition, facteurs de risque et conséquences ». Consulté le: 27 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/devenir-parent/grossesse/difficultes-et-maladies-pendant-la-grossesse/diabete-gestationnel/definition-facteurs-risque-consequences>
- [2] Y. Song, J. E. Manson, J. E. Buring, et S. Liu, « A Prospective Study of Red Meat Consumption and Type 2 Diabetes in Middle-Aged and Elderly Women: The Women's Health Study », *Diabetes Care*, vol. 27, n° 9, p. 2108-2115, sept. 2004, doi: 10.2337/diacare.27.9.2108.
- [3] « Les symptômes et le diagnostic de l'anémie par carence en fer ». Consulté le: 1 février 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/anemie-par-carence-en-fer/symptomes-diagnostic>
- [4] S. Zein, « Evaluation de l'implication d'un statut martial élevé durant la gestation sur le risque de stress oxydant et de diabète gestationnel ».
- [5] E. Tarim, E. Kilicdag, T. Bagis, et T. Ergin, « High maternal hemoglobin and ferritin values as risk factors for gestational diabetes », *Int. J. Gynecol. Obstet.*, vol. 84, n° 3, p. 259-261, 2004, doi: 10.1016/S0020-7292(03)00341-2.
- [6] X. Chen, T. O. Scholl, et T. P. Stein, « Association of Elevated Serum Ferritin Levels and the Risk of Gestational Diabetes Mellitus in Pregnant Women: The Camden Study », *Diabetes Care*, vol. 29, n° 5, p. 1077-1082, mai 2006, doi: 10.2337/dc06-0164.
- [7] S. Soheilykhah, Endocrine Department, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran, M. Mojibian, Department of Obstetrics and Gynecology, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran, M. Jannati Moghadam, et Department of Obstetrics and Gynecology, Mojibian Hospital, Yazd, Iran, « Serum ferritin concentration in early pregnancy and risk of subsequent development of gestational diabetes: A prospective study », *Int. J. Reprod. Biomed.*, vol. 15, n° 3, p. 155-160, mai 2017, doi: 10.29252/ijrm.15.3.155.

- [8] F. N. Amiri, Z. Basirat, S. Omidvar, M. Sharbatdaran, K. H. Tilaki, et M. Pouramir, « Comparison of the serum iron, ferritin levels and total iron-binding capacity between pregnant women with and without gestational diabetes », *J. Nat. Sci. Biol. Med.*, vol. 4, n° 2, p. 302, déc. 2013, doi: 10.4103/0976-9668.116977.
- [9] T. T. Lao, P. L. Chan, et K. F. Tam, « Gestational diabetes mellitus in the last trimester - a feature of maternal iron excess? », *Diabet. Med. J. Br. Diabet. Assoc.*, vol. 18, n° 3, p. 218-223, mars 2001, doi: 10.1046/j.1464-5491.2001.00453.x.
- [10] « Analysis of the correlation of gestational diabetes mellitus and peripheral ferritin with iron levels in early pregnancy - *Minerva Endocrinologica* 2019 March;44(1):91-6 ». Consulté le: 15 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.minervamedica.it/en/journals/minerva-endocrinology/article.php?cod=R07Y2019N01A0091>
- [11] T. O. Scholl, « Iron status during pregnancy: setting the stage for mother and infant », *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 81, n° 5, p. 1218S-1222S, mai 2005, doi: 10.1093/ajcn/81.5.1218.
- [12] J. M. Fernández-Real, G. Peñarroja, A. Castro, F. García-Bragado, I. Hernández-Aguado, et W. Ricart, « Blood Letting in High-Ferritin Type 2 Diabetes : Effects on Insulin Sensitivity and β -Cell Function », *Diabetes*, vol. 51, n° 4, p. 1000-1004, avr. 2002, doi: 10.2337/diabetes.51.4.1000.
- [13] C. E. Wrede, R. Buettner, L. C. Bollheimer, J. Schölmerich, K.-D. Palitzsch, et C. Hellerbrand, « Association between serum ferritin and the insulin resistance syndrome in a representative population », *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 154, n° 2, p. 333-340, févr. 2006, doi: 10.1530/eje.1.02083.
- [14] K. Bowers *et al.*, « A Prospective Study of Prepregnancy Dietary Iron Intake and Risk for Gestational Diabetes Mellitus », *Diabetes Care*, vol. 34, n° 7, p. 1557-1563, juill. 2011, doi: 10.2337/dc11-0134.
- [15] L. Zhao *et al.*, « Dietary intake of heme iron and body iron status are associated with the risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis », *Asia Pac. J. Clin. Nutr.*, vol. 26, n° 6, p. 1092-1106, sept. 2017, doi: 10.6133/apjcn.022017.09.

- [16] A. Marí-Sanchis, G. Díaz-Jurado, F. J. Basterra-Gortari, C. De La Fuente-Arrillaga, M. A. Martínez-González, et M. Bes-Rastrollo, « Association between pre-pregnancy consumption of meat, iron intake, and the risk of gestational diabetes: the SUN project », *Eur. J. Nutr.*, vol. 57, n° 3, p. 939-949, avr. 2018, doi: 10.1007/s00394-017-1377-3.
- [17] A. Z. Khambalia *et al.*, « High maternal iron status, dietary iron intake and iron supplement use in pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus: a prospective study and systematic review », *Diabet. Med.*, vol. 33, n° 9, p. 1211-1221, sept. 2016, doi: 10.1111/dme.13056.
- [18] D. L. White et A. Collinson, « Red Meat, Dietary Heme Iron, and Risk of Type 2 Diabetes: The Involvement of Advanced Lipoxidation Endproducts », *Adv. Nutr.*, vol. 4, n° 4, p. 403-411, juill. 2013, doi: 10.3945/an.113.003681.
- [19] J. C. Fernández-Cao, N. Aranda, B. Ribot, M. Tous, et V. Arija, « Elevated iron status and risk of gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis », *Matern. Child. Nutr.*, vol. 13, n° 4, p. e12400, oct. 2017, doi: 10.1111/mcn.12400.
- [20] W. Bao, Y. Rong, S. Rong, et L. Liu, « Dietary iron intake, body iron stores, and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis », *BMC Med.*, vol. 10, n° 1, p. 119, déc. 2012, doi: 10.1186/1741-7015-10-119.
- [21] C. Zhang, S. Liu, C. G. Solomon, et F. B. Hu, « Dietary Fiber Intake, Dietary Glycemic Load, and the Risk for Gestational Diabetes Mellitus », *Diabetes Care*, vol. 29, n° 10, p. 2223-2230, oct. 2006, doi: 10.2337/dc06-0266.
- [22] Y. Wang *et al.*, « Dietary variables and glucose tolerance in pregnancy. », *Diabetes Care*, vol. 23, n° 4, p. 460-464, avr. 2000, doi: 10.2337/diacare.23.4.460.
- [23] T. I. Kinnunen, R. Luoto, A. Helin, et E. Hemminki, « Supplemental iron intake and the risk of glucose intolerance in pregnancy: re-analysis of a randomised controlled trial in Finland », *Matern. Child. Nutr.*, vol. 12, n° 1, p. 74-84, janv. 2016, doi: 10.1111/mcn.12139.
- [24] K. Chan, B. Chan, K. Lam, S. Tam, et T. Lao, « Iron supplement in pregnancy and development of gestational diabetes—a randomised placebo-controlled trial », *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.*, vol. 116, n° 6, p. 789-798, 2009, doi: 10.1111/j.1471-0528.2008.02014.x.

- [25] M. B. Backe, I. W. Moen, C. Ellervik, J. B. Hansen, et T. Mandrup-Poulsen, « Iron Regulation of Pancreatic Beta-Cell Functions and Oxidative Stress », *Annu. Rev. Nutr.*, vol. 36, p. 241-273, juill. 2016, doi: 10.1146/annurev-nutr-071715-050939.
- [26] N. Milman, « Oral iron prophylaxis in pregnancy: not too little and not too much! », *J. Pregnancy*, vol. 2012, p. 514345, 2012, doi: 10.1155/2012/514345.
- [27] B. Lachili *et al.*, « Increased lipid peroxidation in pregnant women after iron and vitamin C supplementation », *Biol. Trace Elem. Res.*, vol. 83, n° 2, p. 103-110, nov. 2001, doi: 10.1385/BTER:83:2:103.
- [28] R. A. DeFronzo, « Lilly lecture 1987. The triumvirate: beta-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM », *Diabetes*, vol. 37, n° 6, p. 667-687, juin 1988, doi: 10.2337/diab.37.6.667.
- [29] F. S. Facchini et K. L. Saylor, « Effect of Iron Depletion on Cardiovascular Risk Factors », *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 967, n° 1, p. 342-351, 2002, doi: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb04290.x.
- [30] T. T. Lao et K.-F. F. Tam, « Maternal Serum Ferritin and Gestational Impaired Glucose Tolerance », *Diabetes Care*, vol. 20, n° 9, p. 1368-1369, sept. 1997, doi: 10.2337/diacare.20.9.1368.
- [31] S. Swaminathan, V. A. Fonseca, M. G. Alam, et S. V. Shah, « The Role of Iron in Diabetes and Its Complications », *Diabetes Care*, vol. 30, n° 7, p. 1926-1933, juill. 2007, doi: 10.2337/dc06-2625.
- [32] « SUPPLÉMENTATIONS au cours de la GROSSESSE ». Consulté le: 03 février 2025. [En ligne]. Disponible sur: http://www.cngof.asso.fr/data/RCP/grossesse_supplementations.pdf

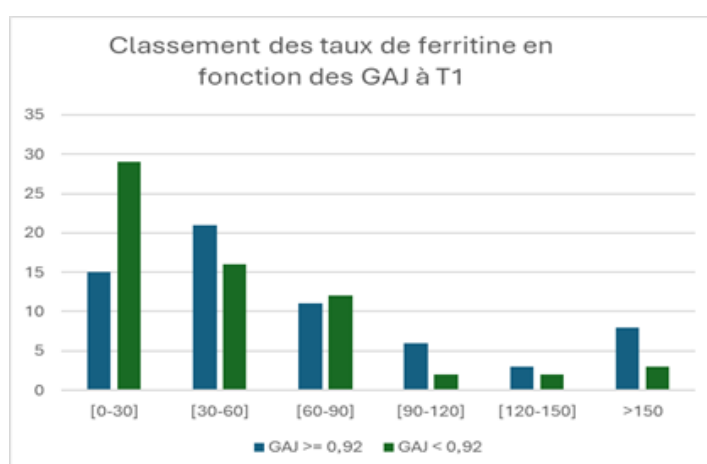
Annexe I

Ferritine en ng/L	DG	Pas de DG
Moyenne	72,859375	47,265625
Médiane	52,5	36
Ecart-type	73,2076558	43,1219173
Minimum	6	5
Maximum	478	223

Analyse des taux de ferritine (ng/mL) au premier trimestre en fonction de la glycémie à jeun (g/L), résultats Eurofins [REDACTED]

Ferritine en ng/L	DG	Pas de DG
[0-30]	15	29
[30-60]	21	16
[60-90]	11	12
[90-120]	6	2
[120-150]	3	2
> 150	8	3
Total	64	64

Classement des sujets diabétiques gestationnels et non diabétiques gestationnels en fonction de leur taux de ferritine au premier trimestre, résultats Eurofins [REDACTED]



Classement des sujets en fonction des taux de ferritine à T1, résultats Eurofins [REDACTED]

Annexe II

	<u>Groupe 1</u> < 35 ans IMC < 25 kg/m ² (n%) 156 (34,6)	<u>Groupe 2</u> < 35 ans IMC ≥ 25 kg/m ² (n%) 177 (39,3)	<u>Groupe 3</u> ≥ 35 ans IMC < 25 kg/m ² (n%) 57 (12,6)	<u>Groupe 4</u> ≥ 35 ans IMC ≥ 25 kg/m ² (n%) 60 (13,3)	p-value
Paramètres pré-partum					
Gestité (moyenne ± écart-type)	2,2 (±1,3)	2,4 (±1,4)	3,1 (±1,8)	3,3 (±1,6)	<0,001
1	56 (35,9)	54 (30,5)	8 (14)	9 (15)	
≥ 2	100 (64,1)	123 (69,5)	49 (86)	51 (85)	
Nulliparité (n%)	77 (49,4)	81 (45,8)	16 (28,1)	14 (23,3)	<0,001
Présence d'antécédent					
Complication obstétricale * (n%)	25 (16)	45 (25,4)	22 (38,6)	19 (31,7)	0,003
Extraction (n%)	11 (7,1)	17 (9,6)	4 (7)	13 (21,7)	0,027
Taux de ferritine					
Premier trimestre (µg/L) (moyenne ± écart-type)	37,2 (±29,4)	41,5 (±33,8)	38,4 (±27,5)	47,4 (±37,6)	0,330
≤ 20	54 (34,6)	53 (30)	18 (31,6)	15 (25)	
> 20	102 (66,4)	124 (70)	39 (68,4)	45 (75)	
Deuxième trimestre (µg/L) (moyenne ± écart-type)	14,4 (±10,6)	16,1 (±18)	17,4 (±9,2)	21,9 (±19,6)	0,046
≤ 20	57 (82,6)	77 (82)	19 (76)	22 (29)	
> 20	12 (17,4)	17 (18)	6 (24)	9 (71)	
Grossesse					
Prise de poids (kg)	14,4 (±4,7)	12,6 (±6,3)	14,6 (±10)	12,3 (±6,3)	0,015
Complication obstétricale ** (n%)	26 (16,8)	44 (24,9)	5 (8,8)	11 (18,3)	0,044
Poids de naissance de l'enfant (g) (moyenne ± écart-type)	3255,9 (±516,6)	3337,9 (±594,8)	3211,7 (±468,9)	3313,4 (±586,1)	0,049
< 2500g	8 (5,1)	12 (6,8)	4 (7)	6 (10)	
2500-3999	137 (87,8)	147 (83)	50 (87,8)	47 (78,3)	
4000-4199	8 (5,1)	13 (7,4)	2 (3,5)	5 (8,3)	
≥ 4200	3 (2)	5 (2,8)	1 (1,7)	2 (3,3)	

Comparaison des sous-groupes appariés en fonction de l'âge et l'indice de masse corporelle sans distinction entre les cas et les témoins

* Antécédents de complications obstétricales présentent chez plus de 5% des patientes : fausse couche, hémorragie de la délivrance, pré-éclampsie

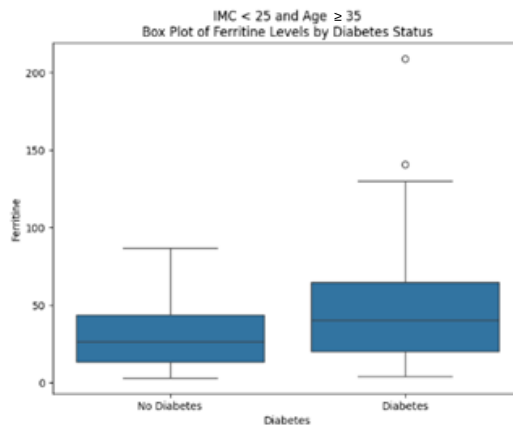
** Complications obstétricales présentent chez plus de 5% des patientes : macrosomie, diminution des mouvements actifs foetaux, menace d'accouchement prématuré, pré-éclampsie, petit poids l'âge gestationnel

Annexe III

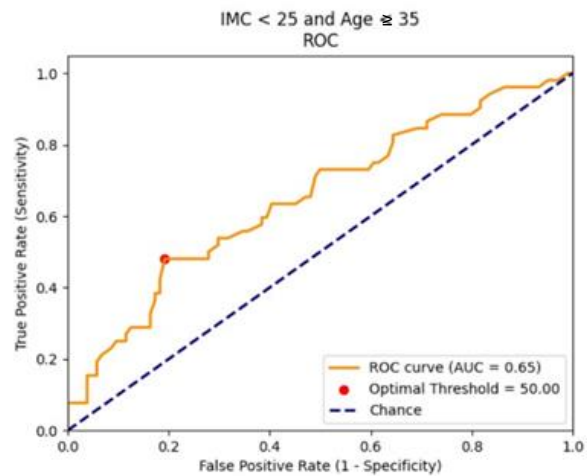
	Groupe 1 < 35 ans IMC < 25 kg/m ² (n%) 104 (34,7)	Groupe 2 < 35 ans IMC ≥ 25 kg/m ² (n%) 118 (39,3)	Groupe 3 ≥ 35 ans IMC < 25 kg/m ² (n%) 38 (12,7)	Groupe 4 ≥ 35 ans IMC ≥ 25 kg/m ² (n%) 40 (13,3)	p-value
Paramètres pré-partum					
Gestité (moyenne ± écart-type)	2,2 (±1,1)	2,4 (±1,3)	3,1 (±2)	3,5 (±1,6)	<0,001
1	34 (32,7)	34 (28,8)	6 (15,8)	7 (17,5)	
≥ 2	70 (67,3)	84 (71,2)	32 (84,2)	33 (82,5)	
Nulliparité	51 (49)	53 (44,9)	13 (34,2)	10 (25)	0,006
Taux de ferritine					
Premier trimestre(µg/L) (moyenne ± écart-type)	31,4 (±21,8)	36,4 (±27,1)	37 (±28,6)	36,7 (±34,1)	0,6727
≤ 20	41 (39,4)	40 (33,9)	13 (34,2)	15 (37,5)	
> 20	63 (60,6)	78 (66,1)	25 (65,8)	25 (62,5)	
Deuxième trimestre (µg/L) (moyenne ± écart-type)	13 ,5 (±8,4)	13,7 (±9,9)	17,8 (±9,4)	14,5 (±9,1)	0,1918
≤ 20	38 (82,6)	51 (80,9)	12 (66,7)	16 (80)	
> 20	8 (17,4)	12 (18,1)	6 (33,3)	4 (20)	
Grossesse					
Complications obstétricales	19 (18,4)	19 (16,1)	3 (7,9)	6 (15)	0,5247
Poids de naissance de l'enfant (g) (moyenne ± écart-type)	3235,9 (±539,4)	3358 (±589,1)	3231,9 (±441,3)	3394,2 (±620,1)	0,036
< 2500g	7 (7)	9 (7,6)	2 (5,3)	4 (10)	
2500-3999					
4000-4199	88 (84)	94 (79,6)	34 (89,5)	30 (75)	
≥ 4200	7 (7)	11 (9,4)	1 (2,6)	4 (10)	
	2 (2)	4 (3,4)	1 (2,6)	2 (5)	

Comparaison des sous-groupes appariés en fonction de l'âge et l'indice de masse corporelle chez les témoins

Annexe IV

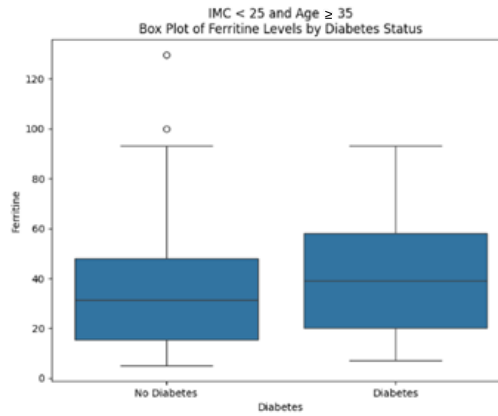


Box plot des niveaux de ferritine selon le statut diabétique chez les moins de 35 ans avec IMC inférieur à 25 kg/m²

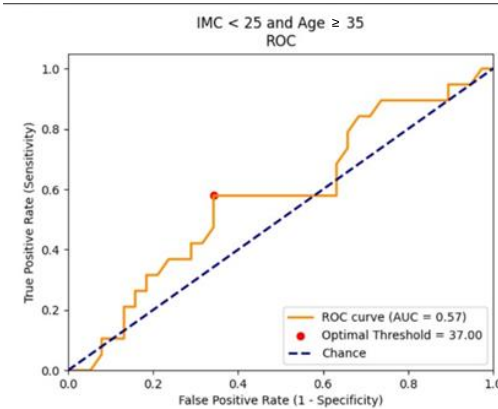


Courbe ROC mettant en relation l'influence du taux de ferritine sur le développement du diabète gestationnel chez les moins de 35 ans avec IMC inférieur à 25 kg/m²

Annexe V

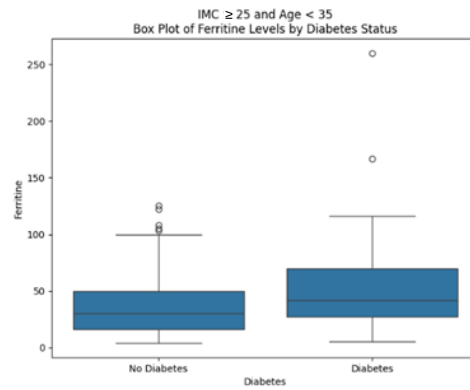


Box plot des niveaux de ferritine selon le statut diabétique chez les 35 ans et plus avec IMC inférieur à 25 kg/m²

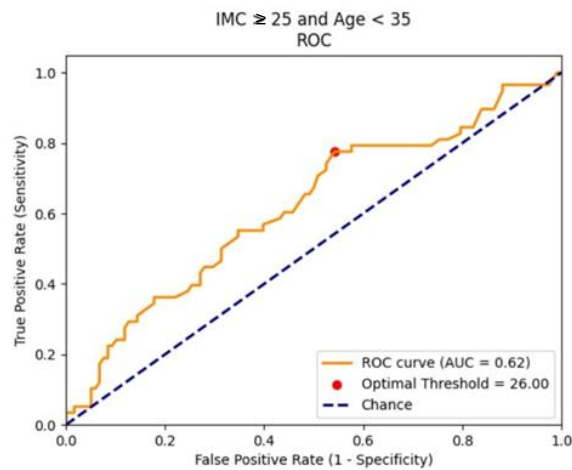


Courbe ROC mettant en relation l'influence du taux de ferritine sur le développement du diabète gestationnel chez les 35 ans et plus avec IMC inférieur à 25

Annexe VI

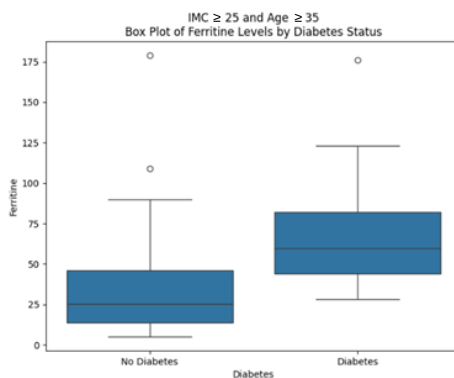


Box plot des niveaux de ferritine selon le statut diabétique chez les moins de 35 ans avec IMC supérieur ou égal à 25 kg/m²

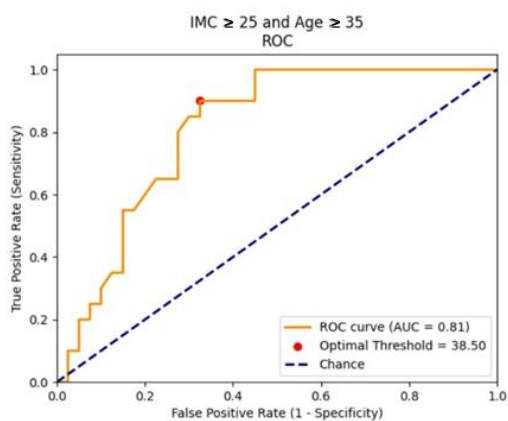


Courbe ROC mettant en relation l'influence du taux de ferritine sur le développement du diabète gestationnel chez les moins 35 ans avec IMC supérieur ou égal à 25 kg/m²

Annexe VII



Box plot des niveaux de ferritine selon le statut diabétique chez les 35 ans et plus avec IMC supérieur ou égal à 25 kg/m²



Courbe ROC mettant en relation l'influence du taux de ferritine sur le développement du diabète gestationnel chez les 35 ans et plus avec IMC supérieur ou égal à 25 kg/m²

Titre : Relation entre le taux de ferritine au premier trimestre de grossesse et le risque de diabète gestationnel : une étude cas-témoin au CHU [REDACTED]

Contexte : Le diabète gestationnel (DG) est un trouble métabolique croissant chez les femmes enceintes, avec des risques pour la mère et l'enfant, dont l'identification précoce des facteurs de risque est essentielle. La ferritine, protéine de stockage du fer, pourrait être impliquée dans le développement du DG, mais les données restent limitées, notamment en Europe. Cette étude évalue l'association entre le taux de ferritine au premier trimestre et la survenue du DG chez les femmes ayant accouché [REDACTED]

Méthodes : Étude rétrospective cas-témoins monocentrique au CHU [REDACTED]. Les femmes incluses avaient un dosage de ferritine au premier trimestre. Les cas étaient diagnostiqués avec un DG, appariés aux témoins selon l'âge et l'IMC pré-gestationnel. Les données ont été recueillies via les dossiers médicaux rédigés entre février 2020 et octobre 2024 et la plateforme My Diabby.

Résultats : Les femmes ayant développé un DG présentaient des taux de ferritine plus élevés au premier trimestre, avec une association plus marquée chez celles ayant un IMC élevé. Un seuil de 37,5 µg/L a été identifié comme associé à un risque accru de DG.

Conclusion : Un taux élevé de ferritine au premier trimestre pourrait être un marqueur prédictif du DG. Toutefois, son intégration dans le dépistage reste discutable, l'association étant déjà couverte par les critères habituels (IMC ≥ 25 kg/m² et/ou âge ≥ 35 ans). Des études prospectives multicentriques sont nécessaires pour confirmer ces résultats et approfondir le rôle de la ferritine dans la physiopathologie du DG.

Mots clés : Diabète gestationnel ; Taux de ferritine ; Premier trimestre de grossesse

Title : Association between first-trimester ferritin levels and risk of gestational diabetes: A case-control study in [REDACTED] University Hospital

Background : Gestational diabetes (GD) is an increasing metabolic disorder among pregnant women, posing risks for both mother and child which early identification of risk factors is essential. Ferritin, an iron storage protein, may be involved in GD development, but data remain limited, especially in Europe. This study assesses the association between first-trimester ferritin levels and the occurrence of GD in women who gave birth in [REDACTED]

Methods : A retrospective, single-center case-control study was conducted at [REDACTED] University Hospital. Pregnant women included had a first-trimester ferritin measurement. Cases were diagnosed with GD and matched with controls based on age and pre-pregnancy BMI. Data were collected from medical records wrote between february 2020 and october 2024 and the My Diabby platform.

Results : Women who developed GD had higher first-trimester ferritin levels, with a stronger association in those with a high BMI. A ferritin threshold of 37.5 µg/L was identified as linked to an increased GD risk.

Conclusion : High first-trimester ferritin levels could be a predictive marker for GD. However, their integration into screening remains debatable, as the association is already covered by conventional criteria (BMI ≥ 25 kg/m² and/or age ≥ 35 years). Prospective multicenter studies are needed to confirm these findings and further explore ferritin's role in GD pathophysiology.

Keywords : Gestational diabetes; Ferritin levels; First trimester of pregnancy
