

Le métabolisme des lipides au cours de la grossesse diabétique

Lipid metabolism in maternal diabetes

A. Vambergue^{1,2}, A. Barnas¹, C. Langlois³, P. Deruelle^{2,4}

Malgré l'amélioration de la prise en charge diabétologique et obstétricale, la grossesse chez la patiente ayant un diabète prégestationnel reste à ce jour une grossesse à haut risque pour la mère et son enfant. Chez l'enfant, le principal risque est celui d'anomalies de la croissance, notamment de macrosomie fœtale ou de retard de croissance intra-utérin (RCIU) en cas d'anomalies vasculaires associées, avec des conséquences à court et à long terme.

Cependant, les mécanismes physiopathologiques qui expliquent ces anomalies de la croissance restent incompris, car, d'une part, la macrosomie fœtale n'est pas systématique en cas de diabète maternel et est possible même lorsque le contrôle glycémique est satisfaisant, et, d'autre part, une macrosomie fœtale peut survenir en l'absence d'anomalies de la tolérance au glucose (1). Cela laisse donc penser que, en plus de l'hyperglycémie maternelle, d'autres facteurs liés au milieu intra-utérin, notamment le métabolisme lipidique maternel, jouent un rôle primordial dans cette croissance excessive du fœtus. Il a d'ailleurs été démontré que l'obésité ou la surcharge pondérale maternelle ainsi que la prise de poids pendant la grossesse sont des facteurs de risque majeurs de macrosomie fœtale.

Par ailleurs, le placenta, organe endocrine à part entière, est fortement impliqué dans la croissance fœtale (rôle d'interface entre la mère et l'enfant), en tant que régulateur des métabolismes intra-utérin, maternel et fœtal.

L'étude des mécanismes physiopathologiques du diabète maternel et de ses conséquences pour la mère et l'enfant, en particulier sur la croissance de ce dernier, est donc un enjeu majeur en termes de santé publique pour les cliniciens mais aussi en termes de coût économique, du fait de l'augmentation de la prévalence du diabète maternel chez des femmes de plus en plus jeunes.

Physiopathologie de la macrosomie fœtale au cours des grossesses diabétiques : des mécanismes non élucidés

La croissance du fœtus est conditionnée par sa susceptibilité génétique, d'une part, et par le milieu intra-utérin, d'autre part. La composition de ce dernier dépend de l'environnement métabolique maternel. Elle est aussi modulée par le métabolisme placentaire.

La grossesse normale s'accompagne de modifications transitoires du métabolisme glucidique parmi lesquelles une insulino-résistance (2). Dans le diabète de type 2, l'insulino-résistance serait excessive, et l'insulinosécrétion pourrait être défaillante (3). Dans le diabète de type 1, l'absence d'insulinosécrétion fonctionnelle ne peut compenser l'insulino-résistance physiologique de la grossesse.

L'hyperglycémie chronique au cours des différentes formes de diabète, de type 1 ou de type 2, entraîne un transfert accru de glucose maternel vers le fœtus et, par conséquent, un hyperinsulinisme fœtal. Or, du fait de l'action pléiotropique de l'insuline, cet hyperinsulinisme fœtal induit une accélération de la croissance fœtale en favorisant l'accrétion du tissu adipeux et en stimulant la croissance placentaire (*figure 1*) [4]. De nombreux travaux ont prouvé qu'un taux de glucose maternel élevé pendant la grossesse est associé à l'existence d'une macrosomie et d'une morbidité fœtale ainsi qu'à des complications ultérieures en période néonatale. Les données récentes de l'étude HAPO ont confirmé une relation linéaire entre le niveau de glycémie maternelle à jeun et le risque de macrosomie fœtale, lui-même lié à la quantité de masse grasse du nouveau-né (5). La croissance excessive du fœtus serait tout particulièrement liée aux excursions glycémiques,

© CMHDN - Vol. XVIII - n° 4-5 - avril-mai 2014.

¹ Service d'endocrinologie, diabétologie et métabolisme Marc-Linquette, hôpital Claude-Huriez, Lille.

² Faculté de médecine, EA 4489 - Environnement périnatal et croissance, université Lille-2.

³ Pôle de santé publique, CHRU de Lille.

⁴ Service de gynécologie-obstétrique, hôpital Jeanne-de-Flandre, CHRU de Lille.

Points forts⁺

- » La macrosomie fœtale est une complication fréquente au cours de la grossesse diabétique.
- » Les mécanismes expliquant les modifications du métabolisme lipidique au cours de la grossesse ne sont pas encore élucidés.
- » En début de grossesse survient une accumulation de masse grasse maternelle suivie par une augmentation de la lipolyse ayant comme conséquence une hyperlipidémie caractérisée plus particulièrement par une augmentation des triglycérides.
- » Il existe une relation entre le taux de triglycérides maternels et le poids de naissance ou la masse grasse au cours du diabète gestationnel.
- » Bien que des études complémentaires soient nécessaires, il existe des arguments laissant penser que l'altération du métabolisme lipidique interviendrait dans la genèse de la macrosomie, au moins de façon aussi importante que l'hyperglycémie.

Mots-clés

Lipides
Grossesse
Diabète
Macrosomie

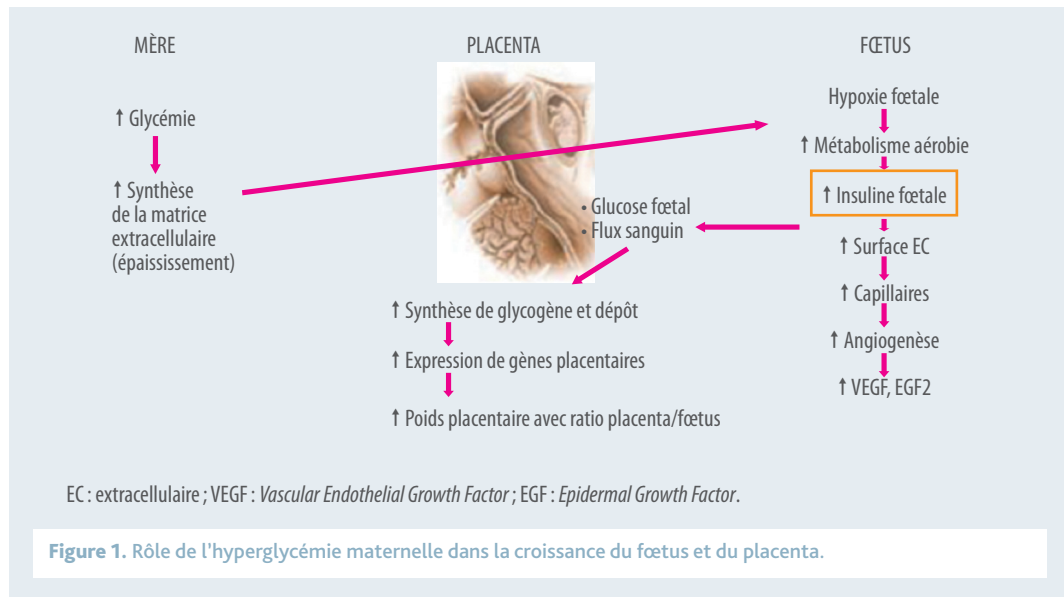


Figure 1. Rôle de l'hyperglycémie maternelle dans la croissance du fœtus et du placenta.

en particulier après les repas (6). Cependant, le seul flux de glucose n'explique pas la macrosomie fœtale et, notamment, la distribution anormale de la graisse.

Le tissu adipeux fœtal se constitue durant la période in utero, avec un stade d'accrétion survenant dès le début du troisième trimestre de la grossesse. En déterminant sa quantité et sa répartition, cette période est cruciale pour la programmation du métabolisme fœtal et du futur adulte (7). Ce tissu est composé de tissu adipeux blanc (qui joue un rôle dans le stockage de l'énergie endogène, dans la régulation du métabolisme énergétique et nutritionnel via l'action des adipocytokines) et de tissu adipeux brun (qui joue un rôle dans la thermogenèse via l'action de protéines découplantes, notamment UCP1 [Uncoupling Protein 1]) [8]. Chez le fœtus, c'est principalement le tissu brun qui est synthétisé. La proportion de tissu adipeux brun et l'expression d'UCP1 sont maximales à la naissance, mais décroissent rapidement ensuite, car le tissu adipeux brun se transforme alors peu à peu en tissu adipeux blanc.

Il est maintenant bien établi que la nutrition maternelle joue un rôle dans l'ontogenèse du tissu adipeux. Elle pourrait altérer cette voie de différenciation adipocytaire en accélérant la synthèse de tissu

adipeux blanc au détriment du tissu adipeux brun, et provoquer ainsi des altérations du métabolisme fœtal et, donc, de l'enfant et du futur adulte, entraînant notamment un risque de syndrome métabolique précoce. Sachant que la majorité du tissu adipeux viscéral est composée de tissu adipeux brun avant la naissance (9), ces anomalies nutritionnelles pourraient ainsi modifier le profil transcriptionnel du tissu adipeux viscéral (10).

Facteurs influençant la croissance fœtale

De nombreux facteurs, fœtaux, maternels et placentaires, sont reconnus comme influençant la croissance fœtale :

- **L'âge gestationnel**, qui serait l'un des plus influents – l'adiposité fœtale augmenterait avec le temps (11) ;
- **le poids** avant la grossesse et la prise de poids durant la grossesse (surtout lors du deuxième trimestre) – ces 2 facteurs sont fortement corrélés au poids de naissance, avec un haut risque de macrosomie en cas d'obésité avant la grossesse ou de prise de poids excessive durant celle-ci (12) ;

Highlights

» Despite advances in treatment, maternal diabetes during pregnancy is still associated with macrosomia. Although the association of high maternal glucose levels and fetus macrosomia has been well documented, fetus macrosomia is also observed in diabetic pregnancy with satisfactory glycaemic control.

» More studies are required to establish the intrinsic mechanism of lipid metabolism and its deviation in diabetic pregnancies.

» During early pregnancy, an accumulation of maternal fat depots occurs followed by increased adipose tissue lipolysis and subsequent hyperlipidemia, which mainly corresponds to increased triglycerides in all circulating lipoproteins.

» Variability in the reported findings related to dyslipidemia in diabetic pregnant women seems to depend on the degree of both insulin resistance and decreased oestrogen levels.

» A positive correlation between maternal triglycerides and neonatal body weight or fat mass has been found in maternal diabetes.

» Although additional studies are required, overall these findings indicate that altered maternal lipid metabolism rather than hyperglycaemia constitutes a risk for macrosomia in maternal diabetes.

Keywords

Lipids
Pregnancy
Diabetes
Macrosomia

- **la parité** : l'adiposité fœtale augmente avec la parité, ainsi que la perte du tissu adipeux brun (11) ;
- **l'origine ethnique** : le risque de macrosomie fœtale est plus important dans les populations indiennes et asiatiques (chinoises surtout). Concernant la race noire et les populations hispaniques, ce risque est moins bien établi ;
- **le sexe** de l'enfant : le poids des fœtus de sexe masculin est plus important que celui des fœtus de sexe féminin, même si les raisons physiologiques de cette différence ne sont pas connues ;
- le faible **niveau socioéconomique** maternel : il serait un facteur de risque de RCIU (12) ;
- **les facteurs génétiques**, en particulier ceux qui modulent l'expression et l'activité de gènes impliqués dans l'homéostasie énergétique, comme le gène de la glucokinase (13) ;
- **la nutrition maternofoetale** : un apport nutritionnel maternel inadapté aux besoins du fœtus ou une anomalie du transfert placentaire des nutriments retentit directement sur le poids de naissance de l'enfant (14).

Les principaux substrats indispensables à la croissance du fœtus sont les suivants :

- **le glucose** : il est le principal substrat énergétique de l'unité fœtoplacentaire et il participe pour 80 % à son métabolisme oxydatif. Sa diffusion est dite facilitée car elle fait intervenir des protéines porteuses (GLUT, principalement GLUT1), et dépend exclusivement de la concentration du glucose de part et d'autre du placenta, sans influence de l'insuline. Même en période lipolytique intense (troisième trimestre), il reste le principal substrat diffusant à travers la barrière placentaire, car il est converti à hauteur de 70 % en substrat lipogénique (15) ;
- **les acides aminés** : les protéines étant trop grosses pour passer la barrière placentaire, les peptides et acides aminés issus de leur dégradation diffusent selon un mécanisme de transport variable selon le niveau d'énergie. Il existe une régulation intrinsèque de ce passage selon la concentration des acides aminés, et une régulation extrinsèque dépendant d'hormones de croissance comme les facteurs de croissance apparentés à l'insuline (IGF). Par ailleurs, la concentration en acides aminés est plus importante au niveau du trophoblaste que dans la circulation maternofoetale, parce que certains acides aminés sont synthétisés de novo au niveau du placenta (15). De nombreuses études animales ont été réalisées pour évaluer le retentissement d'une carence en protéines chez la mère

sur la croissance fœtale, qui ont montré l'apparition constante de RCIU. Selon ces études, ces anomalies de la croissance sont variables selon le moment de la carence en protéines. La carence favorise, au début de la gestation, le développement du tissu adipeux plutôt que celui des viscères ; au contraire, lorsqu'elle est plus tardive, elle entraîne une atrophie du tissu adipeux. Le métabolisme protéique participe donc à la programmation in utero du tissu adipeux (7, 11) ;

- **les lipides** (plasmiques et membranaires) : les lipides plasmiques correspondent essentiellement à la grande famille des lipoprotéines. Celles-ci sont formées d'une portion lipidique (proportion variable de phospholipides, triglycérides, cholestérol libre ou estérifié, acides gras libres) et d'une portion protéique (essentiellement l'apolipoprotéine A1, de nature non athérogène, et l'apolipoprotéine B100, de nature athérogène). Ces lipoprotéines ont des récepteurs spécifiques au niveau des cellules trophoblastiques : VLDL, riches en triglycérides endogènes et en apolipoprotéine B100 ; chylomicrons, riches en triglycérides et cholestérol d'origine alimentaire ; LDL, riches en cholestérol et apolipoprotéine B100 ; HDL, pauvres en cholestérol, triglycérides et phospholipides et riches en apolipoprotéine A1 ;

- **les acides gras libres** (AGL), ou acides gras non estérifiés, sont principalement issus de l'hydrolyse des triglycérides contenus dans les lipoprotéines qui sont captées par leur récepteur sélectif au niveau du placenta puis dégradées par les lipoprotéines lipases placentaires (LPL). En effet, au contraire des triglycérides, qui ne peuvent diffuser à travers la barrière placentaire, il existe un transport actif facilité par des protéines porteuses (FABPpm) pour les acides gras polyinsaturés à longues chaînes (LCPUFA), ainsi qu'un transport passif par diffusion simple pour les autres AGL (15). Les LCPUFA essentiels pour la croissance fœtale sont l'acide arachidonique (AA, n-6) et l'acide docosahexaénoïque (DHA, n-3), issus de 2 acides gras dits essentiels parce qu'ils dépendent exclusivement de l'alimentation maternelle, qui sont respectivement l'acide linoléique (LA, n-6) et l'acide alpha linoléique (α -LA, n-3) [14]. Par ailleurs, les autres types d'acides gras polyinsaturés sont synthétisés par la mère ou le fœtus, mais surtout par le placenta. D'ailleurs, même s'il existe une corrélation positive entre AGL fœtaux et maternels, il y a plus de LCPUFA fœtaux que maternels, en raison du phénomène de "biomagnification", qui correspond à la capacité du placenta à convertir LA et α -LA en AA et DHA (16).

Rôle du métabolisme lipidique maternel dans la croissance fœtale

Les mécanismes des modifications du métabolisme lipidique au cours de la grossesse ne sont pas encore élucidés.

Le métabolisme lipidique se fait en 2 étapes : la première consiste en une mise en réserve – stockage des graisses permis par la croissance limitée du fœtus (premier et deuxième trimestres de la grossesse) –, et la deuxième, en une mobilisation des réserves permettant de répondre aux besoins accrus du fœtus liés à l'accélération de sa croissance (troisième trimestre).

La première étape est favorisée par plusieurs facteurs consécutifs aux modifications hormonales causées par la grossesse. Les 2 principaux sont l'hyperphagie et l'augmentation de la lipogénèse, cette dernière étant liée à un état d'hypersensibilité à l'insuline (16). On assiste ainsi à l'accumulation de lipides dans le tissu adipeux maternel (17).

Dès le troisième trimestre, c'est la lipolyse et l'afflux d'acides gras vers le fœtus qui prédominent, notamment en période de jeûne, liés essentiellement à un état d'insulinorésistance et d'hyperestrogénie. Cette mobilisation des réserves permet de diriger les nutriments vers l'unité fœtoplacentaire, notamment pour la lipogénèse fœtale. Une augmentation de la production hépatique maternelle de VLDL est également mise en évidence, associée à une diminution de leur clairance par diminution de l'activité de la lipoprotéine lipase hépatique et du tissu adipeux, ainsi qu'à une augmentation de l'absorption intestinale des lipides alimentaires (15). Il y a également une augmentation de la dégradation des triglycérides en AGL et en glycérol qui, une fois captés par le foie maternel, permettront respectivement la synthèse de corps cétoniques et de glucose maternel. Les corps cétoniques qui traversent librement la barrière placentaire (il y a corrélation entre les taux maternels et fœtaux de corps cétoniques) permettront la synthèse de lipides cérébraux (18). Enfin, compte tenu de la diminution de l'activité de la lipase hépatique et de l'augmentation de la protéine de transfert des esters de cholestérol (CETP), certaines lipoprotéines contenant normalement peu de triglycérides (HDL et LDL) deviennent alors particulièrement riches en triglycérides issus des VLDL.

La lipogénèse fœtale utilise différents substrats (figure 2) :

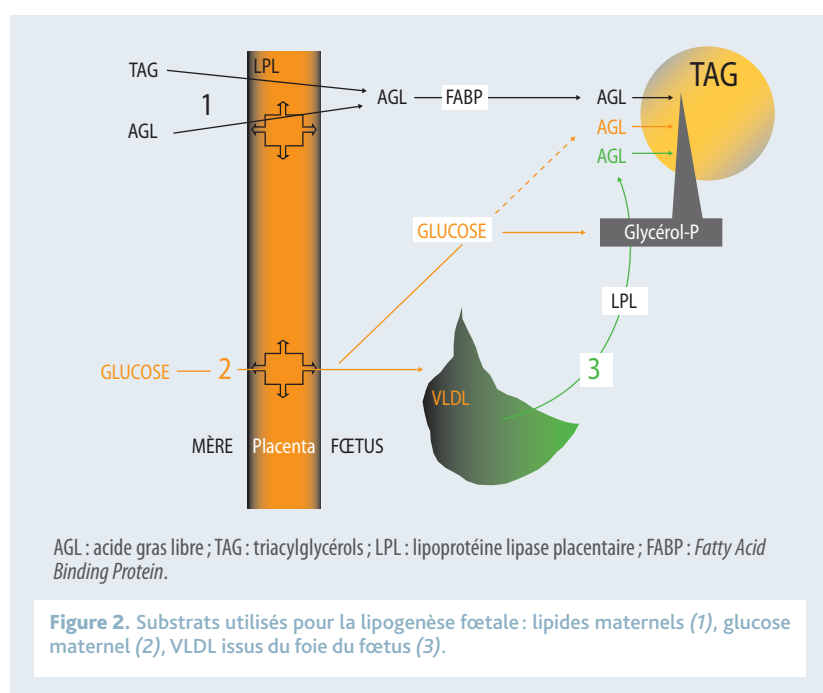
► **le glucose maternel** : il traverse librement la barrière placentaire. D'une part, il est directement capté par le tissu adipeux, où il est utilisé comme substrat de la lipogénèse. D'autre part, il est capté par le foie du fœtus pour permettre la synthèse de triglycérides sous forme de VLDL qui ensuite relargués dans la circulation fœtale et captés par le tissu adipeux ;

► **les AGL maternels** et ceux issus de l'hydrolyse des triglycérides maternels réalisée dans le placenta : ils sont captés par le tissu adipeux fœtal pour permettre la synthèse de triglycérides en présence de glycérol.

Les acides gras et une partie importante du métabolisme du glucose servent ainsi à l'accumulation de lipides dans le tissu adipeux du fœtus en fin de grossesse.

Implication du métabolisme maternel dans la croissance du fœtus

Même si l'on sait qu'il existe une relation linéaire entre la glycémie maternelle et la croissance fœtale, elle-même liée à la masse grasse fœtale, le seul flux de glucose ne permet pas d'expliquer la distribution anormale de graisse chez l'enfant atteint de macrosomie né de mère diabétique, puisque, même



lorsque le diabète est équilibré durant la grossesse, un risque de macrosomie fœtale persiste. Compte tenu des modifications induites par l'insuline sur le métabolisme lipidique, il est donc probable que le profil lipidique maternel soit impliqué dans la macrosomie, en particulier dans les grossesses diabétiques, à moins que ce ne soit des anomalies lipidiques maternelles sous-jacentes qui induisent des perturbations de l'insulinosécrétion, de l'insulinosensibilité du fœtus et, donc, de sa croissance. Un index d'athérogénicité du plasma (*Atherogenic Index of the Plasma* [AIP]) a été établi récemment, défini par le logarithme du ratio du taux de triglycérides sur le taux de HDL-cholestérol. Cet indice est un reflet fidèle de la petite taille des lipoprotéines et peut être utilisé comme un marqueur de l'athérogénicité du plasma. Il est plus sensible que le profil lipidique et que les autres indices utilisés actuellement (19).

L'étude de I. Dos Santos-Weiss et al. (20) a d'ailleurs mis en évidence le lien qui existe entre le métabolisme lipidique et le métabolisme glucidique pendant la grossesse en utilisant l'AIP. En effet, cette étude a montré, sur une population de 576 femmes enceintes, que les valeurs d'AIP mesurées entre la 12^e et la 23^e semaine d'aménorrhée (SA) seraient hautement prédictives du risque de diabète gestationnel. Dans la littérature, il a été mis en évidence des corrélations entre les paramètres lipidiques maternels, le poids de naissance et la masse grasse fœtale, chez des mères diabétiques ou non, à différents moments de la grossesse. Les résultats de ces études sont très variables, parfois même contradictoires, notamment selon le type de population, les facteurs lipidiques étudiés, les facteurs de confusion pris en compte lors de l'ajustement et la définition de la macrosomie fœtale.

Chez les femmes non diabétiques, les résultats des principales études sont les suivants :

- T. Clausen et al. (21) ont étudié les paramètres lipidiques dans une population de femmes enceintes non diabétiques (n = 2 050). Ils ont ainsi montré qu'il existait une corrélation positive entre les taux de HDL, de LDL et de cholestérol total au premier trimestre de la grossesse et la macrosomie fœtale (poids supérieur ou égal à 4 500 g ou poids supérieur au 95^e percentile des sujets de même âge gestationnel) ;
- E. Mossayebi et al. (22) ont mis en évidence une corrélation positive entre les taux de triglycérides au troisième trimestre de grossesse, le poids de naissance et la macrosomie fœtale (poids supérieur ou égal à 4 000 g ou poids supérieur au 75^e percentile

des sujets de même âge gestationnel) à partir d'une cohorte de 154 femmes enceintes non diabétiques. Dans cette étude, le poids de naissance était également corrélé positivement au niveau de HDL, de LDL et de cholestérol total au troisième trimestre de grossesse ;

- V.K. Misra et al. (23) ont mis en évidence une corrélation positive entre les taux de triglycérides au premier et au deuxième trimestre de grossesse et le poids de naissance ajusté sur l'âge gestationnel dans une population de 143 femmes enceintes non diabétiques. Il y avait en revanche une corrélation inverse entre le poids de naissance et le taux de HDL à 10 SA, sans corrélation significative entre les taux de LDL et de cholestérol total ;

- K.A. Harmon et al. (24) ont mis en évidence une corrélation positive entre le taux de triglycérides et les taux des AGL au premier trimestre de grossesse, d'une part, et la somme des plis cutanés du nouveau-né (tricipital et sous-scapulaire), d'autre part, sans corrélation avec le poids de naissance, chez une population de femmes enceintes obèses (n = 16) et non obèses (n = 22), indépendamment de l'indice de masse corporelle (IMC) de celles-ci.

Chez les femmes diabétiques, les résultats des principales études sont les suivants :

- G. Di Cianni et al. (25) ont mis en évidence une corrélation positive entre le taux de triglycérides au troisième trimestre de grossesse et le poids de naissance, chez 59 femmes enceintes ayant un trouble de la tolérance glucidique dépisté au cours de la seconde partie de la grossesse, en comparaison avec 121 femmes enceintes normoglycémiques ;

- G.H. Son et al. (26) ont retrouvé cette corrélation en étudiant le bilan lipidique de 104 femmes enceintes ayant un diabète gestationnel. Dans cette étude, il n'y avait pas de corrélation significative entre les taux de HDL ou de cholestérol total et le poids de naissance. Les facteurs de confusion pris en compte étaient l'âge de la mère, son IMC et sa prise de poids durant la grossesse et la parité ;

- M. Kitajima et al. (27) ont également retrouvé une corrélation positive entre le taux de triglycérides et le poids de naissance après ajustement sur l'âge gestationnel, dans une population de 146 femmes ayant un diabète gestationnel ;

- T. Emet et al. (28), qui ont comparé 801 femmes enceintes non diabétiques avec 140 patientes ayant des troubles de la tolérance au glucose diagnostiqués au cours de la grossesse, a également retrouvé une corrélation positive entre le taux de triglycérides et le poids de naissance ;

- C.S. Göbl et al. (29) ont montré que la macro-

somie fœtale (poids de naissance supérieur au 90^e percentile ajusté sur l'âge gestationnel et le sexe de l'enfant) était corrélée positivement au logarithme des triglycérides au troisième trimestre de la grossesse (mais ils n'ont pas trouvé de corrélation avec le taux des triglycérides) mais négativement au HDL, indépendamment de l'équilibre glycémique de la mère, en comparant 109 patientes atteintes de diabète de type 1 et 64 patientes atteintes de diabète de type 2 ;

► U.M. Schaefer-Graf et al. (30) ont montré en 2008 une corrélation positive entre la masse grasse des nouveau-nés (déterminée par le pli cutané au niveau du flanc) et les taux de triglycérides et d'AGL du début du troisième trimestre de grossesse et à l'accouchement, chez 150 patientes ayant un diabète gestationnel.

Enfin, certaines études ont étudié les paramètres lipidiques du fœtus (mesurés sur du sang de cordon), avec des résultats variables. En effet, l'étude de P. Sifianou et D. Zisis (31) a montré une corrélation négative entre le taux des triglycérides du fœtus et le poids de naissance après ajustement sur l'âge gestationnel, dans une population de 180 non-diabétiques. U.M. Schaefer-Graf et al. (30) avaient également retrouvé cette corrélation dans une population de 150 femmes ayant un diabète gestationnel, sans avoir réalisé d'ajustement sur les facteurs de confusion, notamment sur l'âge gestationnel. S.M. Nelson et al. (32) n'ont en revanche pas retrouvé cette corrélation entre triglycérides du fœtus et poids de naissance (sans ajustement sur les facteurs de confusion) lorsqu'ils ont étudié les nouveau-nés de mères atteintes de diabète de type 1 (n = 139) et de mères non diabétiques (n = 48).

Concernant les AGL, E. Berberovic et al. (33) ont montré des niveaux d'AGL plus élevés chez 32 nouveau-nés issus de mères atteintes d'un diabète de type 1 que chez 31 nouveau-nés issus de mères non diabétiques. S.M. Nelson et al. (32) ont également retrouvé des taux d'AGL plus élevés chez les nouveau-nés des mères atteintes d'un diabète de type 1 que chez ceux des mères non diabétiques. Ils n'ont en revanche pas montré de corrélation entre les taux d'AGL et le poids de naissance (sans ajustement sur les facteurs de confusion).

Concernant le HDL, les données diffèrent : H.L. Barrett et al. (34) ont confirmé l'absence de

corrélation entre le poids de naissance ajusté pour l'âge et le sexe du fœtus, d'une part, et le HDL des enfants à la naissance, d'autre part, chez 478 femmes ayant un diabète gestationnel. Ces résultats ont également été retrouvés dans l'étude de S.M. Nelson et al. (32). L'équipe de U. Pecks et al. (35), qui a étudié une population non diabétique (n = 115), retrouvait des taux significativement plus bas de HDL chez les nouveau-nés présentant un RCIU (n = 36) que chez les nouveau-nés constitutionnellement petits (*Small for Gestational Age* [SGA] ; n = 22) ou de poids de naissance normal (n = 97), avec ajustement pour l'âge gestationnel.

Concernant le LDL, toutes les études s'accordent sur le fait qu'il n'y a pas de corrélation avec le poids de naissance.

Concernant le cholestérol total, les données diffèrent dans la littérature. L'étude de P. Sifianou et al. (31), portant sur 180 grossesses non diabétiques, a montré des taux élevés de cholestérol total en cas de RCIU. Au contraire, l'étude de U. Pecks (35) montrait des taux de cholestérol total bas chez les enfants RCIU nés de mères non diabétiques. Dans l'étude de S.M. Nelson et al. (32), les taux de cholestérol total étaient significativement plus bas chez les nouveau-nés de sexe masculin nés de mères diabétiques que chez les nouveau-nés de sexe masculin nés de mères non diabétiques. Enfin, l'étude de U.M. Schaefer-Graf et al. (30) a retrouvé une corrélation négative entre les taux de cholestérol du cordon et la masse grasse (évaluée par la mesure du pli cutané au niveau du flanc) chez des nouveau-nés de mères ayant un diabète gestationnel.

Conclusion

L'ensemble de ces travaux confirme que la macrosomie dépend d'un certain nombre de paramètres maternels, placentaires et fœtaux. Concernant les paramètres maternels, il existe maintenant des arguments mettant en évidence le rôle influent du métabolisme lipidique sur le poids du fœtus et la masse grasse du nouveau-né. Cependant, un certain nombre d'inconnues persistent quant au rôle exact de ce métabolisme lipidique, qui a été peu étudié au cours de la grossesse, puisque, sur le plan pratique, nous n'avons aucune possibilité de le modifier autrement que via l'alimentation. ■

A. Vambergue déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références bibliographiques >>>

Références bibliographiques

1. Langer O. Fetal macrosomia: etiologic factors. *Clin Obstet Gynecol* 2000;43(2):283-9.
2. Hoegsberg B, Gruppuso PA, Coustan DR. Hyperinsulinemia in macrosomic infants of nondiabetic mothers. *Diabetes Care* 1993;16(1):32-6.
3. Schwartz R, Gruppuso PA, Petzold K et al. Hyperinsulinemia and macrosomia in the fetus of the diabetic mother. *Diabetes Care* 1994;17(7):640-9.
4. Barnes-Powell LL. Infants of diabetic mothers: the effects of hyperglycemia on the fetus and neonate. *Neonatal Netw* 2007;26(5):283-90.
5. HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008;358(19):1991-2002.
6. Lepercq J, Timsit J, Hauguel-de Mouzon S. Etiopathogeny of fetal macrosomia 2000;29(1 Suppl): 6-12.
7. Wells JC, Chomtho S, Fewtrell MS. Programming of body composition by early growth and nutrition. *Proc Nutr Soc* 2007;66(3):423-34.
8. Budge H, Gnanalingham MG, Gardner DS et al. Maternal nutritional programming of fetal adipose tissue development: long-term consequences for later obesity. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2005;75(3):193-9.
9. Muhlhausler BS, Duffield JA, McMillen IC. Increased maternal nutrition stimulates peroxisome proliferator activated receptor-gamma, adiponectin, and leptin messenger ribonucleic acid expression in adipose tissue before birth. *Endocrinology* 2007;148(2):878-85.
10. Guan H, Arany E, van Beek JP et al. Adipose tissue gene expression profiling reveals distinct molecular pathways that define visceral adiposity in offspring of maternal protein-restricted rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;288(4):E663-73.
11. Symonds ME, Pearce S, Bispham J, Gardner DS, Stephenson T. Timing of nutrient restriction and programming of fetal adipose tissue development. *Proc Nutr Soc* 2004;63(3):397-403.
12. Muthayya S. Maternal nutrition & low birth weight - what is really important? *Indian J Med Res* 2009;130(5):600-8.
13. Shields BM1, Spyer G, Slingerland AS et al. Mutations in the glucokinase gene of the fetus result in reduced placental weight. *Diabetes Care* 2008;31(4):753-7.
14. Herrera E. Implications of dietary fatty acids during pregnancy on placental, fetal and postnatal development—a review. *Placenta* 2002;23 Suppl A:S9-19.
15. Herrera E, Amusquivar E. Lipid metabolism in the fetus and the newborn. *Diabetes Metab Res Rev* 2000;16(3):202-10.
16. Cetin I, Alvino G, Cardellicchio M. Long chain fatty acids and dietary fats in fetal nutrition. *J Physiol* 2009;587(Pt 14):3441-51.
17. Leaf AA, Leighfield MJ, Costeloe KL, Crawford MA. Long chain polyunsaturated fatty acids and fetal growth. *Early Hum Dev* 1992;30(3):183-91.
18. Herrera E. Metabolic changes in diabetic pregnancy. *Diabetology of Pregnancy* 2005;17:34-45.
19. Dobiášová M, Frohlich J. The plasma parameter log (TG/HDL-C) as an atherogenic index: correlation with lipoprotein particle size and esterification rate in apoB-lipoprotein-depleted plasma (FER_{HDL}). *Clinical Biochemistry* 2001;34(7):583-8.
20. Dos Santos-Weiss I, Réa R, Fadel-Picheth C et al. The plasma logarithm of the triglyceride/HDL-cholesterol ratio is a predictor of low risk gestational diabetes in early pregnancy. *Clinica Chimica Acta* 2013;418:1-4.
21. Clausen T, Burski TK, Oyen N et al. Maternal anthropometric and metabolic factors in the first half of pregnancy and risk of neonatal macrosomia in term pregnancies. A prospective study. *Eur J Endocrinol* 2005;153(6):887-94.
22. Mossayebi E, Arab Z, Rahmaniyan M, Almassinokiani F, Kabir A. Prediction of neonates' macrosomia with maternal lipid profile of healthy mothers. *Pediatr Neonatol* 2013;55(1):28-34.
23. Misra VK, Trudeau S, Perni U. Maternal serum lipids during pregnancy and infant birth weight: the influence of prepregnancy BMI. *Obesity (Silver Spring)* 2011;19(7):1476-81.
24. Harmon KA, Gerard L, Jensen DR et al. Continuous glucose profiles in obese and normal-weight pregnant women on a controlled diet: metabolic determinants of fetal growth. *Diabetes Care* 2011;34(10):2198-204.
25. Di Cianni G, Miccoli R, Volpe L et al. Maternal triglyceride levels and newborn weight in pregnant women with normal glucose tolerance. *Diabet Med* 2005;22(1):21-5.
26. Son GH, Kwon JY, Kim YH, Park YW. Maternal serum triglycerides as predictive factors for large-for-gestational age newborns in women with gestational diabetes mellitus. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010;89(5):700-4.
27. Kitajima M, Oka S, Yasuhi I et al. Maternal serum triglyceride at 24–32 weeks' gestation and newborn weight in nondiabetic women with positive diabetic screens. *Obstet Gynecol* 2001;97(5 Pt 1):776-80.
28. Emet T, Ustüner I, Güven SG et al. Plasma lipids and lipoproteins during pregnancy and related pregnancy outcomes. *Arch Gynecol Obstet* 2013;288(1):49-55.
29. Göbl CS, Handsurya A, Klein K et al. Changes in serum lipid levels during pregnancy in type 1 and type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care* 2010;33(9):2071-3.
30. Schaefer-Graf UM, Graf K, Kulbacka I et al. Maternal lipids as strong determinants of fetal environment and growth in pregnancies with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2008;31(9):1858-63.
31. Sifjanou P, Zisis D. Cord blood triglycerides are associated with IGF-1 levels and contribute to the identification of growth-restricted neonates. *Growth Horm IGF Res* 2012;22(6):219-23.
32. Nelson SM, Freeman DJ, Sattar N, Johnstone FD, Lindsay RS. IGF-1 and leptin associate with fetal HDL cholesterol at birth: examination in offspring of mothers with type 1 diabetes. *Diabetes* 2007;56(11):2705-9.
33. Berberovic E, Ivanisevic M, Juras J et al. Arachidonic and docosahexaenoic acid in the blood of a mother and umbilical vein in diabetic pregnant women. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26(13):1287-91.
34. Barrett HL, Gatford KL, Houda CM et al. Maternal and neonatal circulating markers of metabolic and cardiovascular risk in the metformin in gestational diabetes (MiG) trial: responses to maternal metformin versus insulin treatment. *Diabetes Care* 2013;36(3):529-36.
35. Pecks U, Brieger M, Schiessl B et al. Maternal and fetal cord blood lipids in intrauterine growth restriction. *J Perinat Med* 2012;40(3):287-96.