

# LE DIABÈTE GESTATIONNEL

## PRÉLUDE DE RISQUES À NE PAS MÉCONNAÎTRE

VANDELAER A (1), QUINTANA C (1), GRANDFILS S (2), PHILIPS JC (3), PAQUOT N (3)

**RÉSUMÉ :** Le diabète gestationnel est une complication fréquente chez la femme enceinte. Il est diagnostiqué entre la 24<sup>ème</sup> et la 28<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée grâce à la réalisation d'une hyperglycémie provoquée par voie orale avec 75 g de glucose. Même si la glycémie se normalise après l'accouchement dans la plupart des cas, un antécédent de diabète gestationnel peut entraîner différentes complications à moyen et long termes, notamment sur le plan cardiovasculaire, métabolique et rénal. Un dépistage précoce des différents facteurs de risque liés à ces complications permettrait d'éviter certaines conséquences néfastes pour les femmes après un diabète gestationnel.

**MOTS-CLÉS :** *Diabète gestationnel - Coronaropathie - Diabète de type 2 - Dépression post-partum - Insuffisance cardiaque - Maladie rénale*

### GESTATIONAL DIABETES MELLITUS : PRELUDE OF RISKS NOT TO BE MISUNDERSTOOD

**SUMMARY :** Gestational diabetes mellitus is a common complication in pregnant women. It is diagnosed between the 24th and 28th last menstrual period thanks to an oral glucose tolerance test with 75 g of glucose. Although blood glucose levels usually return to normal after childbirth, it can lead to some medium- and long-term complications, including cardiovascular, metabolic and renal complications. Early detection of various risk factors related to these complications would avoid some negative consequences for women with background of gestational diabetes.

**KEYWORDS :** *Gestational diabetes mellitus - Coronary heart disease - Heart failure - Type 2 diabetes - Post-partum depression - Kidney disease*

### INTRODUCTION

Le diabète gestationnel (DG) est défini par une intolérance au glucose observée pour la première fois pendant la grossesse. Bien que sa prévalence diffère d'un pays à l'autre, force est de constater que le DG est une complication fréquente, affectant jusqu'à 17 à 20 % des grossesses à l'échelle mondiale (1). L'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) de deux heures avec ingestion de 75 grammes de glucose, proposée entre la 24<sup>ème</sup> et la 28<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée, reste la principale méthode de dépistage du DG en Wallonie. L'adoption de mesures hygiéno-diététiques reste la clef de voûte de la prise en charge, avec l'éventualité de recourir à l'insulinothérapie lorsque ces mesures sont insuffisantes. Le DG ayant été abordé à diverses reprises dans la Revue (2, 3), cet article visera plus précisément à cerner les conséquences d'un DG à plus long terme. Le risque le mieux documenté concerne les altérations du métabolisme glucidique (intolérance au glucose et diabète franc). Néanmoins, la littérature scientifique récente a permis de mettre en évidence d'autres types de complications à ne

pas négliger et à dépister. Le rôle du médecin généraliste est primordial dans ce suivi.

### RISQUE MÉTABOLIQUE

Outre le risque de présenter à nouveau un DG dans 50 % des cas lors d'une grossesse ultérieure (4), les femmes ayant des antécédents de DG sont plus à risque de développer des troubles glycémiques à moyen et long termes.

Une méta-analyse (5), regroupant plus de 600.000 femmes, a précisé ce risque, tout en identifiant des facteurs qui l'influencent. Une femme ayant présenté un DG a un risque relatif 7,5 fois supérieur de développer un diabète de type 2 (DT2) par rapport à une femme n'ayant pas présenté de DG, majoritairement plus de 5 ans après l'accouchement. L'âge avancé de la mère, des antécédents familiaux du premier degré de diabète et un indice de masse corporelle (IMC) élevé sont des facteurs de risque d'évoluer péjorativement sur le plan métabolique selon cette méta-analyse. De plus, certaines ethnies semblent plus à risque, telles les femmes asiatiques et africaines.

L'étude post-HAPO (6) a récemment précisé ce risque métabolique futur après un DG. Une cohorte de 4.697 femmes a été étudiée avec un suivi médian de 11 années. Parmi celles-ci, 14 % avaient développé un DG dans le déroulement de l'étude initiale HAPO. Cette étude (7) est à la base du diagnostic de DG proposé par la «International Association of the Diabetes and

(1) Étudiant, ULiège, Belgique.

(2) Service de Gynécologie-Obstétrique, CHU Liège, Belgique.

(3) Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Liège, Belgique.

Pregnancy Study Groups» (IADSPG), test de dépistage très majoritairement proposé en Wallonie actuellement (HGPO de 2 heures avec dépistage universel). Lors du suivi, durant ces 11 années dans l'étude post-HAPO, 52 % des femmes ayant présenté un DG au préalable ont développé des troubles métaboliques, contre seulement 20 % des mamans n'ayant pas d'antécédent de DG. En ajustant les paramètres tels que l'âge, l'IMC, la pression artérielle moyenne, les antécédents de diabète familial au premier degré, l'âge gestationnel, la consommation d'alcool et de tabac ainsi que les différents pays d'origine des participantes, les auteurs décrivent un risque accru de 24 % de présenter une intolérance au glucose. Le risque est accru de 8 % pour le DT2 en ajustant pour les mêmes paramètres.

Des études génétiques ont, par ailleurs, confirmé que des allèles associés à un risque accru de DT2 sont plus fréquemment retrouvés chez les femmes ayant présenté un DG (8).

La forte probabilité de développer un DT2 doit motiver tant les patientes que les professionnels de santé au dépistage de troubles glycémiques futurs. Le taux d'absentéisme des femmes devant bénéficier d'une HGPO de contrôle en post-partum et dans les années suivantes est malheureusement élevé. La disponibilité et la motivation des mamans sont, en effet, moindres après leur accouchement compte tenu des attentions accordées prioritairement à l'enfant et de l'absence de symptômes. Le médecin généraliste doit impérativement être informé pour qu'il puisse s'impliquer dans ce suivi afin d'améliorer cette situation.

Une étude menée au CHU de Liège/Notre Dame des Bruyères (NDB) indique des résultats relatifs à la population locale. Chez nonante femmes, une prise de sang comprenant un dosage de glycémie à jeun et de l'hémoglobine glyquée ( $\text{HbA}_{1c}$ ) a été proposée en moyenne 6,5 années après un DG. Parmi ces femmes, 54 % présentaient des troubles glycémiques (intolérance au glucose ou DT2). La glycémie à jeun et à 120 minutes de l'HGPO de dépistage ainsi que l' $\text{HbA}_{1c}$  au moment du diagnostic du DG, 6 ans plus tôt, étaient plus élevées chez les femmes ayant présenté des troubles glycémiques futurs. Notre observation confirme également les résultats des études précédentes qui montraient que le traitement par insuline du DG augmente ce risque. On peut supposer que la nécessité de traiter le DG par insuline témoigne d'une dysrégulation glycémique plus importante, sans doute imputable à une certaine défaillance des cellules B pancréatiques dans leur capacité d'augmenter suffisamment

la sécrétion d'insuline. En combinant l'association de trois éléments facilement accessibles, à savoir une valeur d' $\text{HbA}_{1c} \geq 5,5\%$  au diagnostic du DG, une glycémie à jeun  $\geq 95 \text{ mg/dl}$  lors de l'HGPO de dépistage et le recours à l'insulinothérapie lors du DG, nous avons pu identifier 100 % des femmes ayant développé une dysglycémie après leur grossesse.

Dans notre population, deux ethnies présentent un sur-risque métabolique : les femmes africaines et maghrébines. En effet, 89 et 58 %, respectivement, de celles-ci ont développé un trouble métabolique. En comparaison, une moindre proportion (45 %) de patientes européennes ont présenté des anomalies glycémiques à distance du DG.

Concernant l'absentéisme lors du dépistage précoce des anomalies glucidiques post-DG mentionné ci-dessus (5), les équipes du CHU de Liège/NDB proposent, 3 à 6 mois après l'accouchement, une consultation soit en diabétologie, soit chez la sage-femme, afin de sensibiliser ces femmes aux risques futurs, délivrer des conseils hygiéno-diététiques et réaliser une biologie à jeun comprenant la glycémie et l' $\text{HbA}_{1c}$  (9). Cette approche montre de bons résultats en pratique, car plus de 60 % des femmes y adhèrent et le suivi peut, dès lors, être mis en route auprès de leur médecin généraliste pour les années futures.

## RISQUE CORONARIEN

L'étude prospective CARDIA (10) visait à évaluer le risque cardiovasculaire (CV) chez les femmes ayant des antécédents de DG. Cette étude porte sur un échantillon de 1.000 femmes qui ont bénéficié, d'une part, d'une HGPO à plusieurs reprises (5 fois à 5 années d'intervalle), et, d'autre part, d'une tomodensitométrie visant à établir le score calcique coronaire (CAC) à la 15<sup>ème</sup>, 20<sup>ème</sup> et 25<sup>ème</sup> année après un DG.

Des calcifications coronaires ont été détectées chez 16 % des femmes au total. Parmi elles, on retrouve 25 % des participantes ayant eu un DG contre 15 % de celles sans DG ( $p = 0,005$ ). La proportion de femmes avec des calcifications coronaires ne variait pas en fonction des catégories de tolérance au glucose chez les femmes ayant eu un DG, mais était d'autant plus élevée que la catégorie de tolérance au glucose se dégradait chez les femmes sans DG ( $p = 0,003$ ). Parmi les femmes présentant une normoglycémie à la fin de l'étude, la proportion de femmes avec des calcifications était de 13 % pour les femmes sans DG et 28 % chez les

femmes avec DG ( $p = 0,002$ ), confirmant ainsi le risque accru sur le plan CV chez ces dernières.

L'étude révèle que les femmes ayant eu un DG présentent un risque CV accru, même si elles gardent une glycémie normale dans les années qui suivent l'accouchement. Ce risque CV est multiplié par deux, quels que soient l'environnement sociodémographique et l'hygiène de vie (tabac, alcool, sédentarité, etc.). Le DG est donc susceptible d'influencer négativement le risque CV indépendamment de la tolérance au glucose après l'accouchement. Néanmoins, les femmes n'ayant pas maintenu une glycémie normale lors du suivi présentent un CAC plus élevé que les femmes saines, indiquant ainsi que la combinaison comprenant une anomalie glucidique et un antécédent de DG est la plus délétère au niveau cardiovasculaire. Une hypothèse suggère que le DG, par l'intermédiaire de la résistance à l'insuline pourrait perturber la physiologie vasculaire et créer un environnement propice à la formation de plaques d'athérome.

Par ailleurs, une étude avait aussi souligné le fait que les femmes avec antécédent de DG peuvent présenter une pression artérielle et des concentrations en lipides sanguins plus élevées, renforçant ainsi la notion de risque CV accru (5).

## INSUFFISANCE CARDIAQUE

Une étude de cohorte visant à évaluer l'association entre le DG et un risque d'insuffisance cardiaque a été menée au Canada (11). Parmi 900.000 femmes, âgées de 30 ans en moyenne, dont 5,5 % ont présenté un DG, 763 événements liés à une insuffisance cardiaque ont été enregistrés sur une période de suivi de 7 ans, avec un risque plus élevé chez les femmes avec antécédent de DG. Ce risque est significativement majoré si les femmes présentent un diabète dans le post-partum. Il faut noter que cette association entre insuffisance cardiaque et DG est aussi observée en ajustant différents paramètres tels que les maladies rénales chroniques, la survenue du diabète en post-partum, l'hypertension artérielle et la coronaropathie.

Certaines études antérieures ont permis d'étayer ces résultats et ont montré que le DG affectait le remodelage cardiaque, pouvant conduire à une dysfonction myocardique. Elles indiquent, par ailleurs, une association du DG avec, d'une part, des changements à long terme de la masse ventriculaire gauche et, d'autre part, des altérations de la dysfonction diastolique (12, 13).

## MALADIES RÉNALES

Différentes études se sont intéressées à d'autres complications du DG, notamment en ce qui concerne la fonction rénale. Une première étude (14) a analysé l'excrétion urinaire d'albumine et le débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé chez 820 patientes ayant présenté un DG durant un suivi moyen de plus 20 années. Parmi ces femmes, 13 % ont développé une probable maladie rénale chronique, principalement exprimée via une albuminurie pathologique. Une autre étude (15) portant aussi sur le lien éventuel entre la dégradation de la fonction rénale et le DG tire des conclusions similaires : les femmes ayant présenté un DG présentent un DFG significativement plus élevé (témoin d'une hyperfiltration, reconnue comme un facteur de risque d'évoluer, à terme, vers une insuffisance rénale), y compris en l'absence de diabète. Les femmes avec un antécédent de DG et qui ont développé un diabète par la suite, ont un rapport albumine urinaire/créatinine significativement plus élevé, témoignant d'une détérioration plus marquée chez les femmes diabétiques post-DG.

Ces deux études indiquent ainsi qu'une atteinte rénale pourrait être associée au DG. Des hypothèses relatives à cette association évoquent l'influence probable d'un certain niveau d'inflammation systémique infraclinique, d'anomalies vasculaires et du syndrome métabolique. Ces hypothèses physiopathologiques lient le DG aux anomalies rénales futures, même sans survenue d'un diabète après le DG (16-18). Il est cependant probable que le DG joue le rôle de marqueur de risque plutôt que de facteur de risque proprement dit. Par ailleurs, il serait aussi logique de penser que les femmes avec antécédent de DG et qui auront des anomalies glucidiques futures seront encore plus à risque de présenter des anomalies de la fonction rénale au vu de l'hyperglycémie chronique, délétère dans ce contexte.

## DÉPRESSION DU POST-PARTUM

Enfin, une méta-analyse (19) s'est intéressée au lien éventuel entre la dépression du post-partum et le DG. Celle-ci conclut à une augmentation de 32 % de ce trouble psychologique chez les femmes avec DG. Une hypothèse mécaniste probable serait que le DG est considéré comme un événement stressant, élément connu pour majorer le risque de dépression du post-partum (20). Une autre explication serait que les troubles glycémiques induiraient une dysrégula-

tion de l'axe hypothalamo-hypophyso-surréna-lien et augmenteraient la réponse inflammatoire médiée par des cytokines fréquemment associées à la dépression (21).

## CONCLUSION

Le diabète gestationnel est une complication fréquente durant la grossesse. Outre les problèmes qu'il occasionne durant celle-ci, il peut aussi avoir des conséquences à moyen et long termes. Sur le plan métabolique, il augmente le risque d'intolérance au glucose, de DT2 et de dyslipidémie. Il augmente aussi le risque de complications CV (accidents coronariens, événements liés à une insuffisance cardiaque, score calcique plus élevé et pression artérielle accrue). Au niveau rénal, il pourrait induire une hyperfiltration glomérulaire et une albuminurie pathologique. Le risque de dépression post-partum est aussi plus élevé après un DG.

Au vu de ces éléments, il semble indispensable de suivre ces femmes en se focalisant sur le dépistage et le traitement, si nécessaire, des facteurs de risque CV. Le dépistage universel du DG, tel qu'il est actuellement mis en œuvre dans la pratique obstétricale, est utile pour identifier les femmes à plus haut risque de développer les complications mentionnées dans cette revue.

Enfin, une simple prise de sang avec dosage de la glycémie à jeun et de l'HbA<sub>1c</sub> en post-partum permettrait de dépister, précocement et de manière satisfaisante, le développement de troubles métaboliques futurs. La simplicité de ce bilan permettrait d'augmenter le nombre de patientes qui réaliseront ce dépistage métabolique.

En conclusion, les femmes ayant présenté un DG devraient bénéficier d'un suivi régulier tenant compte des différents risques, de mieux en mieux décrits après cette complication de la grossesse. Le médecin généraliste a une place centrale dans cette action d'utilité majeure sur le plan de la santé publique.

## BIBLIOGRAPHIE

- Vandorsten JP, Dodson WC, Espeland, et al. NIH consensus development conference: diagnosing gestational diabetes mellitus. *NIH Consens State Sci Statements* 2013;29:1-31.
- Philips JC, Scheen AJ. La vignette diagnostique de l'étudiant. Diagnostic d'un diabète gestationnel. *Rev Med Liège* 2013;68:201-7.
- Philips JC, Emonts P, Pintiaux A, et al. Prise en charge du diabète gestationnel. *Rev Med Liège* 2013;68:489-96.
- Schwartz N, Nachum Z, Green MS. The prevalence of gestational diabetes mellitus recurrence-effect of ethnicity and parity: A meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213:310-7.
- Bellamy L, Casas J, Ingorani A, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009;373:1773-9.
- Lowe W, Scholtens D, Kuang A, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome follow-up study (HAPO FUS): maternal gestational diabetes mellitus and childhood glucose metabolism. *Diabetes Care* 2019;42:372-80.
- Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, et al. HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Eng J Med* 2008;358:1991-2002.
- Lauenborg J, Grarup N, Damm P, et al. Common type 2 diabetes risk gene variants associate with gestational diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:145-50.
- Philips JC, Oriot P, Renson V, et al. Diabète gestationnel : et après ? *Rev Med Suisse* 2021;17:1386-90.
- Gunderson E, Sun B, Catov J, et al. Gestational diabetes history and glucose tolerance after pregnancy associated with coronary artery calcium in women during midlife the CARDIA study. *Circulation* 2021;143:974-87.
- Echouffo-Tcheugui J, Guan J, Retnakaran R, Shah BR. Gestational diabetes and incident heart failure: A cohort study. *Diabetes Care* 2021;44:2346-52.
- Appiah D, Schreiner PJ, Gunderson EP et al. Association of gestational diabetes mellitus with left ventricular structure and function: the CARDIA study. *Diabetes Care* 2016;39:400-7.
- Freire CM, do Carmo Pereira Nunes M, Barbosa MM, et al. Gestational diabetes: a condition of early diastolic abnormalities in young women. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19:1251-6.
- Dehmer EW, Phadnis MA, Gunderson EP, et al. Association between gestational diabetes and incident maternal CKD: The coronary artery risk development in young adults (CARDIA) study. *Am J Kidney Dis* 2018;71:112-22.
- Rawal S, Olsen SF, Grunnet LG, et al. Gestational diabetes mellitus and renal function: a prospective study with 9- to 16-year follow-up after pregnancy. *Diabetes Care* 2018;41:1378-84.
- Retnakaran R, Qi Y, Connelly PW, et al. Glucose intolerance in pregnancy and postpartum risk of metabolic syndrome in young women. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:670-7.
- Heitritter SM, Solomon CG, Mitchell GF, et al. Subclinical inflammation and vascular dysfunction in women with previous gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3983-8.
- Pannacciulli N, Cantatore FP, Minenna A, et al. Urinary albumin excretion is independently associated with C-reactive protein levels in overweight and obese nondiabetic premenopausal women. *J Intern Med* 2001;250:502-7.
- Arafa A, Dong J-Y. Gestational diabetes and risk of postpartum depressive symptoms: a meta-analysis of cohort studies. *J Affect Disord* 2019;253:312-6.
- O'Hara MW, McCabe JE. Postpartum depression : current status and future directions. *Ann Rev Clin Psychol* 2013;9:379-407.
- Moulton CD, Pickup JC, Ismail K. The link between depression and diabetes : the search for shared mechanisms. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:461-71.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr JC. Philips, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Liège, Belgique.

Email : jcphilips@chu.ulg.ac.be