

# Diabète gestationnel: et après?

Pr JEAN-CHRISTOPHE PHILIPS<sup>a</sup>, Dr PHILIPPE ORIOT<sup>b</sup>, Dr VIRGINIE RENSON<sup>a</sup>, ANTOINE VANDELAER<sup>c</sup> et Dr SÉBASTIEN GRANDFILS<sup>d</sup>

Rev Med Suisse 2021; 17: 1386-90

**Le diabète gestationnel (DG) complique un nombre croissant de grossesses. Parfois banalisé en raison de sa fréquente disparition après l'accouchement, le DG expose pourtant les mères et leur progéniture à des risques non négligeables dans leur vie. Les mamans ayant présenté un DG sont à plus haut risque sur les plans métabolique et cardiovasculaire. Parallèlement, les enfants présentent des risques accrus sur les plans pondéral, métabolique et cardiovasculaire ainsi que d'éventuels troubles cognitifs. Identifier ces deux populations et leurs risques respectifs est une mesure importante en termes de santé publique. Une bonne hygiène de vie est le meilleur conseil à prodiguer à ces familles tout au long de leur vie. L'allaitement prolongé et la metformine peuvent également être suggérés comme éléments protecteurs sur le plan métabolique.**

## Gestational diabetes mellitus: what after delivery?

*Gestational diabetes mellitus (GDM) occurs in an increasing number of pregnancies. Due to its disappearance after delivery, GDM can be underestimated despite description of many risks for mothers and offsprings later in life. These women are at higher risk for metabolic abnormalities and cardiovascular disease. Overweight/obesity, metabolic disturbances, cardiovascular complications and lower cognitive abilities are more frequent in offsprings. These two populations need an early and adequate prevention of metabolic and cardiovascular disorder from a public health point of view. Lifestyle (healthy diet and exercise) is the best advice to promote in these families. For these women with previous DG, breast-feeding as long as possible and metformin may also be part of the management.*

## INTRODUCTION

Le diabète gestationnel (DG) est la maladie endocrinienne la plus fréquemment rencontrée durant la grossesse. Selon les données épidémiologiques et le mode de dépistage utilisé, la prévalence du DG serait estimée entre 5 et 20%. Le DG est défini par l'OMS comme «tout degré d'intolérance au glucose observée pour la première fois au cours de la grossesse». Cette définition s'applique au DG, mais aussi aux autres diabètes comme le type 2 (DT2) méconnu et découvert pour la première fois lors de la grossesse et (plus rarement) le diabète de type 1 (DT1). Néanmoins, le DG reste le diabète le plus fréquent (98%). Cette entité est diagnostiquée le plus souvent au 3<sup>e</sup> trimestre de la grossesse lors d'un test d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HPGO).

<sup>a</sup>Service de diabétologie, nutrition et maladies métaboliques, CHU Liège, ULiège, 4000 Liège, Belgique, <sup>b</sup>Service de diabétologie et d'endocrinologie, Centre hospitalier de Mouscron, 7700 Mouscron, Belgique, <sup>c</sup>ULiège, 4000 Liège, Belgique, <sup>d</sup>Service de gynécologie obstétrique, CHU Liège, ULiège, 4000 Liège, Belgique

jcphilips@chuliege.be | p.oriot@chmoucron.be | v.renson@chuliege.be  
antoine.vandelaer@student.uliege.be | sgrandfils@chuliege.be

Les conséquences à court terme du DG sur le couple mère-enfant sont bien connues. À l'inverse, les complications au long cours sont restées longtemps méconnues mais commencent à être mieux décrites.

Le DG va survenir chez certaines femmes enceintes en raison d'une susceptibilité génétique, d'un excès de poids avant ou pendant la grossesse et de certaines hormones placentaires dites «hyperglycémiantes». Le diagnostic du DG et sa prise en charge ont été déjà précédemment détaillés dans la revue.<sup>1</sup> En post-partum, le DG disparaît habituellement, y compris chez les mères traitées par insuline. Le DG devient alors un «antécédent» que les mamans et les médecins devraient pourtant mieux considérer car il pourrait avoir un impact majeur sur la santé future de ces femmes et de leurs progénitures. Cet article a pour objectif de répondre à cette question fréquente: «Docteur, est-ce que le DG aura des répercussions sur ma santé et celle de mon enfant?»

## RISQUES POUR LES MÈRES?

Le fait d'avoir eu un DG est-il annonciateur de problèmes de santé en post-partum tardif?

### Risque de dysglycémie et de diabète de type 2

Il est connu de longue date que les mères ayant présenté un DG ont un risque de 48% de récidiver,<sup>2</sup> ceci d'autant plus si des facteurs de risque de DG comme le surpoids, l'obésité ou l'âge avancé sont présents. Concernant l'évolution vers un diabète avéré (DT2 surtout), une grande méta-analyse en 2009 indique un risque relatif 7,5 fois plus élevé d'en développer un dans les années qui suivent un DG par rapport aux femmes indemnes de DG. Ce risque relatif est 4,7 fois plus important dans les 5 premières années et jusqu'à 9,3 fois dans les 10 années après l'accouchement. Ce constat est valable dans les nombreux sous-groupes de population étudiés: selon l'origine ethnique, l'âge ou l'indice de masse corporelle (IMC) maternel, et ceci quelle que soit la méthode de dépistage utilisée.<sup>3</sup>

Ces chiffres qui interpellent ont été confirmés, plus récemment encore, grâce au suivi des milliers de femmes incluses dans la grande étude HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome). Chez les mères qui ont présenté un DG (14% de l'échantillon), après un suivi moyen de 11,4 années, plus de 52% d'entre elles présentent des anomalies du métabolisme glucidique (DT2 ou intolérance au glucose) versus 20% sans antécédent de DG (odds ratio de 3,44).<sup>4</sup>

### Risque de maladies cardiovasculaires

Une méta-analyse s'est intéressée aux complications cardiovasculaires (CV) des femmes ayant présenté un DG. L'étude

constate un risque de présenter un événement CV ischémique deux fois supérieur en cas d'antécédent de DG. En excluant les femmes qui ont présenté un DT2 dans le suivi, le risque de développer une maladie CV persiste et reste plus élevé (56% en plus) en cas d'antécédent de DG et celui-ci est déjà observé dans les 10 premières années après l'accouchement.<sup>5</sup>

Récemment, l'étude CARDIA a apporté de nouvelles données sur le lien entre le DG et les événements CV.<sup>6</sup> L'objectif de cette étude était d'évaluer le lien entre le DG et la présence de calcifications coronariennes (CAC) (permettant d'établir un score prédictif du risque CV) chez des femmes d'âge moyen (47 ans). Les hypothèses étaient que la détérioration de la tolérance au glucose augmente le risque de CAC indépendamment des autres facteurs de risque CV et qu'une histoire de DG est associée à un plus fort risque de CAC même chez les femmes qui gardent un métabolisme glucidique normal à distance de la grossesse. Même sans présenter de dysglycémie dans les suites du DG, ces femmes ont un plus haut risque d'événements CV (risque multiplié par 2) par rapport à la même population qui n'a pas présenté de DG, indépendamment des données sociodémographiques, cliniques et du mode de vie. Ces résultats suggèrent qu'un antécédent de DG peut modifier *per se* le profil CV, indépendamment de la tolérance au glucose ultérieure. Parmi les hypothèses physiopathologiques, il est rapporté qu'un antécédent de DG pourrait perturber l'endothélium vasculaire via un processus inflammatoire local dans un contexte de résistance à l'insuline et d'altération de la sécrétion d'insuline.<sup>6</sup>

### Implications pour le suivi

Ces études démontrent donc qu'il y aurait un surrisque pour les femmes ayant eu un DG d'avoir un diabète avéré et/ou une maladie CV dans le futur. En ce qui concerne la progression vers un diabète définitif, il est déjà proposé aux femmes ayant eu un DG un dépistage précoce de l'intolérance glucidique en réalisant une HGPO à 75 g dans les trois mois du post-partum. Cependant, les études et la clinique courante montrent un important taux d'absentéisme à ces tests de dépistage. Les mères ne gardent en général pas un excellent souvenir de ces tests d'HGPO, notamment à cause des nausées qu'ils déclenchent.

Face à ce constat, et sachant qu'il est difficile d'obtenir une adhérence idéale, nos équipes proposent, 3 à 6 mois après l'accouchement, une consultation soit en diabétologie, soit chez la sage-femme, afin de sensibiliser aux facteurs de risque, délivrer des conseils hygiéno-diététiques et réaliser une biologie à jeun comprenant la glycémie, l'insulinémie, la mesure de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) ainsi qu'un bilan thyroïdien (la fréquence des anomalies thyroïdiennes en post-partum étant élevée). De cette façon, dans notre pratique, nous revoyons environ 80% des femmes avec antécédent de DG. Si les résultats sont anormaux, ces mères pourront être suivies en médecine spécialisée ou adressées vers la médecine générale. Une sensibilisation aux risques métaboliques et CV est adressée aux médecins généralistes et à leurs patientes.

### Est-il possible d'éviter les complications potentielles tardives du DG?

Une évidence semble maintenant acquise: l'allaitement protège contre le développement de troubles métaboliques

induits par le DG. Ley et coll. ont démontré que le risque de voir apparaître des troubles glycémiques après DG était réduit de presque 30% si l'allaitement maternel persiste plus de 24 mois. Cet effet «protecteur» était visible dès 6 mois d'allaitement et plus la durée est longue, meilleure est la protection. De plus, après ajustement pour différents paramètres (âge, ethnité, antécédents familiaux, âge maternel durant la grossesse, tabagisme, type de régime alimentaire, activité physique et IMC prégestationnel), cette étude a démontré qu'une plus longue période d'allaitement était associée à une valeur d'HbA1c plus basse et à une insulinémie à jeun moindre chez les femmes n'ayant pas présenté de DT2 dans le suivi.<sup>7</sup>

L'adoption de règles hygiéno-diététiques est à proposer sur le long terme à toutes les femmes avec antécédent de DG. En effet, Aroda et coll. ont démontré que la prévention des facteurs de risque du DG via des règles hygiéno-diététiques réduit significativement le risque de développer un DT2, de l'ordre de 30%.<sup>8</sup>

En outre, la prescription précoce de biguanides (metformine) présenterait un intérêt chez ces femmes. Le programme américain, Diabetes Prevention Program, a démontré que la metformine réduisait le risque de DT2 de 41% chez les femmes ayant eu un DG. Selon Nathan et coll., il est très utile de proposer ce traitement dans le cadre de la prévention d'un DT2 chez ces mères.<sup>9</sup>

Récemment, il a été rapporté que la chirurgie bariatrique aurait un impact bénéfique chez les femmes obèses ayant eu un DG.<sup>10</sup> Dès lors, l'association «hygiène de vie, perte de poids et metformine» pourrait être une formule gagnante contre l'explosion de DT2, particulièrement chez ces patientes à haut risque.

## RISQUES POUR LES ENFANTS?

Les futures mamans évoquent régulièrement leur crainte de «transmettre le diabète» à leur descendance. Dans le cas d'un DG, il paraît raisonnable d'être rassurant sur la non-transmission chez le nouveau-né. Mais la littérature démontre, néanmoins, certains impacts négatifs chez les enfants nés d'une maman ayant présenté un DG.

### Risque métabolique accru

Il est décrit, depuis plusieurs années, que ces enfants sont à plus haut risque de présenter ultérieurement des anomalies métaboliques. En effet, la célèbre étude HAPO s'est intéressée au devenir de ces enfants via la sous-étude HAPO-FUS.<sup>4</sup> Dans cette publication, 589 enfants nés d'une mère ayant eu un DG ont été comparés à 4160 enfants dont la maman n'avait pas présenté de DG. Une HGPO à 2 heures a été réalisée entre 10 et 14 ans. La sensibilité à l'insuline (calculée via le Matsuda Index) est moindre chez les enfants issus d'une mère ayant eu un DG et le taux d'intolérance au glucose est quasi multiplié par 2 (10,6 versus 5,8%). Une «photographie» de ces enfants à l'âge moyen de 11,4 ans indique que 17,4% (versus 9,9%) des enfants nés d'une maman avec DG sont obèses et que 20,8% (versus 13,9%) ont un tour de taille au-delà du 85<sup>e</sup> percentile.

Enfin, si on cumule les risques de surpoids et d'obésité, on observe que 36,8% (versus 28,6%) des enfants en sont atteints dans le cas d'une histoire de DG maternel. Les auteurs concluent que l'hyperglycémie durant la grossesse est associée à un risque plus élevé de présenter une intolérance au glucose (déjà) dès l'âge de 10 ans. Il est intéressant de signaler que cette association persiste après ajustement pour l'IMC de la maman et l'adiposité des enfants. D'autres observations rapportant un risque métabolique et CV accrus chez ces enfants ont aussi été publiées depuis quelques années: plus d'adiposité, plis cutanés plus larges, résistance à l'insuline accrue, IMC plus élevé et pression artérielle plus élevée dès l'âge de 3 ans.

### Risque cardiovasculaire accru

De plus, certaines études rétrospectives ont montré un risque accru de présenter un événement CV avant l'âge de 40 ans chez les descendants nés de maman diabétique (dont une majorité de DG). Cette étude indique que l'hyperglycémie foeto-maternelle peut être propice au développement d'une maladie CV ultérieurement chez la progéniture. Cette observation confirme qu'il y a un intérêt pour ces enfants et jeunes adultes d'être suivis afin de bénéficier d'interventions précoces pour réduire leurs risques CV (prescription plus rapide d'antihypertenseurs, de statines...).<sup>11</sup> Comme souvent dans ces études, il manque néanmoins les données nécessaires pour déterminer le niveau d'équilibre glycémique optimal lors de la grossesse pour réduire ce risque CV chez les enfants.

Ces observations vont dans le même sens que l'étude de la cohorte EPOCH qui a comparé le bilan lipidique et la pression artérielle chez des enfants nés de mère DG évalués entre l'âge de 10 et 17 ans. Les filles avaient des taux de cholestérol total et LDL significativement plus élevés. Chez les garçons, la différence significative se rapportait à une pression artérielle plus élevée.<sup>12</sup>

### Risque de troubles neurodéveloppementaux

Enfin, des troubles neurodéveloppementaux sont fréquemment rapportés chez les enfants nés de maman diabétique. Cela est plus marqué si cette dernière présente un DT1 ou DT2, mais ces troubles sont plus fréquents aussi en présence d'un DG par rapport aux mères sans diabète durant la grossesse.<sup>13</sup> Les mécanismes impliqués dans les troubles métaboliques, le risque CV accru et les troubles neurologiques développementaux semblent d'origines multiples. Une conjoncture d'éléments liés à l'hyperglycémie maternelle, à des gènes hérités et des particularités environnementales qui impliqueraient des modifications épigénétiques (via une possible méthylation différente de l'ADN) seraient responsables du risque cardiométabolique accru et d'une moindre capacité de développement cognitif.<sup>14</sup>

### Implications pour le suivi

Les descendants de mères ayant présenté un DG devraient donc bénéficier d'un suivi plus attentif et de conseils pour éviter une prise pondérale excessive avec un risque accru de troubles métaboliques et, à terme, de complications CV. À ce

stade, c'est avant tout le respect des consignes hygiéno-diététiques qui doit être privilégié. Cependant, des études manquent encore pour confirmer le bénéfice d'une telle stratégie mise en place précocement, y compris un éventuel traitement pharmacologique par de la metformine.

### CONCLUSION

Le DG disparaît après la grossesse. Il est néanmoins légitime de se poser la question quant à l'impact futur de cette pathologie chez la maman et sa progéniture. Force est de constater que la littérature indique de manière évidente que le DG va exposer la maman et sa descendance à des anomalies métaboliques plus fréquentes que dans la population sans DG.

Le risque de présenter des troubles futurs du métabolisme glucidique (intolérance au glucose et/ou DT2) chez ces femmes avec antécédent de DG est bien plus important que chez celles sans DG, même après ajustement pour les nombreuses variables habituelles (âge, antécédent familial de diabète, IMC...). Il en est de même pour le risque CV, également plus élevé dans cette population. Les données recueillies chez les enfants nés de maman avec DG indiquent aussi un risque d'évolution plus péjorative sur le plan métabolique et CV.

Le surpoids et la nutrition excessive sont considérés comme des facteurs de risque encore trop peu modifiables parmi les acteurs de la périnatalité. Leur place étant centrale dans la physiopathologie du DG, une politique préventive préconceptionnelle (le premier trimestre semblant déjà être déterminant) pourrait avoir un impact significatif sur l'incidence du DG et de ses conséquences. Le projet de grossesse deviendrait ainsi une fenêtre d'opportunité pour améliorer la santé de la femme ainsi que celle de ses enfants.

Les femmes avec histoire de DG et leurs enfants doivent être reconnus comme étant une population à haut risque métabolique et CV. Cela implique un suivi adapté par le monde médical et paramédical. La survenue d'un DG est une opportunité inestimable de cibler une population à risque dans le cadre d'une prise en charge idéale en termes de santé publique. Même si la metformine semble utile, l'intérêt de son usage précoce (avant le diabète) doit encore être confirmé.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

### IMPLICATIONS PRATIQUES

- Le diabète de grossesse (DG) implique un risque métabolique et cardiovasculaire futur plus élevé pour la maman et sa progéniture après l'accouchement
- Dépister l'évolution vers une intolérance au glucose ou un diabète de type 2 est indispensable lors d'un suivi chronique des femmes ayant présenté un DG. Prévenir et dépister les pathologies cardiovasculaires est aussi justifié dans cette population à plus haut risque
- Les enfants doivent aussi être suivis sur le plan métabolique, voire neurologique, précocement
- La meilleure prise en charge thérapeutique à proposer pour les femmes avec DG et leurs enfants concerne les conseils de bonne hygiène de vie (alimentation saine et exercice physique). La metformine semble également être utile au sein de cette population, tout comme le fait de favoriser au mieux l'allaitement

1 Renson V, Grandfils S, Philips JC. Diabète gestationnel : prise en charge en 2020 et risque futur. *Rev Med Suisse* 2020;16:1498-501.

2 Schwartz N, Nachum Z, Green MS. The Prevalence of Gestational Diabetes Mellitus Recurrence--Effect of Ethnicity and Parity: A Metaanalysis. *Am J*

*Obstet Gynecol* 2015;213:310-7.

3 Bellamy L, Casas J, Ingorani A, et al. Type 2 Diabetes Mellitus After Gestational Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Lancet* 2009;373:1773-9.

4 \*\*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.

5 \*Kramer C, Campbell S, Retnakaran N. Gestational Diabetes and the Risk of Cardiovascular Disease in Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetologia* 2019;62:905-14.

6 \*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.

7 Ley S, Chavarro J, Li M, et al. Lactation Duration and Long-Term Risk for Incident Type 2 Diabetes in Women with a History of Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2020;43:793-8.

8 Aroda V, Edelstein C, Zhang P, et al. The Effect of Lifestyle Intervention and Metformin on Preventing or Delaying Diabetes Among Women with and without Gestational Diabetes: The Diabetes Prevention Program Outcomes Study 10-Year Follow-Up. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:1646-53.

9 Diabetes Prevention Program Research Group. Long-Term Effects of

Metformin on Diabetes Prevention: Identification of Subgroups that Benefited most in the Diabetes Prevention Program and Diabetes Prevention Program Outcomes study. *Diabetes Care* 2019;42:601-8.

10 Willis K, Lieberman N, Sheiner E. Pregnancy and Neonatal Outcome After Bariatric Surgery. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2015;29:133-44.

11 Yu Y, Arah O, Liew Z, et al. Maternal Diabetes During Pregnancy and Early Onset of Cardiovascular Disease in Offspring: Population Based Cohort Study with 40 Years of Follow-Up. *BMJ* 2019;357:16398.

12 Perng W, Hockett C, Sauder K, et al. In Utero Exposure to Gestational Diabetes Mellitus and Cardiovascular Risk Factors in Youth: A Longitudinal Analysis in the Epoch Cohort. *Pediatr Obes* 2020;15:e12611.

13 Xiang A, Wang X, Martinez M, et al. Maternal Diabetes and Risk of Autism in Offspring. *JAMA* 2018;320:89-91.

14 \*Fraser A, Lawlor D. Long-Term Health Outcomes in Offspring Born to Women with Diabetes in Pregnancy. *Cur Diab Rep* 2014;14:489.

\* à lire

\*\* à lire absolument