

Diabète gestationnel: prise en charge en 2020 et risque futur

Drs VIRGINIE RENSON^a, SÉBASTIEN GRANDFILS^b et Pr JEAN-CHRISTOPHE PHILIPS^{a,c}

Rev Med Suisse 2020; 16: 1498-501

Le diabète gestationnel est une complication fréquente de la grossesse. Son dépistage et sa prise en charge tendent, enfin, à s'uniformiser, même si différents éléments sont toujours débattus. Par contre, les grands principes de prise en charge et les données quant au risque de présenter des troubles métaboliques futurs sont bien décrits dans la littérature depuis plusieurs années. Nous évoquons ici les informations actualisées relatives à cette pathologie métabolique si particulière.

Gestational diabetes mellitus: management in 2020 and long-term risk

Gestational diabetes mellitus is a frequent complication of pregnancy. Its diagnosis and management tend now to a better uniformization than in the past years, even if some guidelines still remain debated. Nevertheless, useful actions in GDM's management, as well as the follow-up regarding the long-term metabolic risk for women who underwent this dysglycaemia in a limited time are now quite well described in the literature. In this review, we aim to discuss recent data related to this very particular metabolic disease.

INTRODUCTION

Le diabète gestationnel (DG) est défini comme «tout degré d'intolérance au glucose objectivé pour la première fois au cours de la grossesse». Sa prévalence est importante, mais reste difficile à estimer avec précision dans le monde. La prise en charge est basée sur le respect de mesures hygiéno-diététiques, l'autosurveillance glycémique et, si nécessaire, l'instauration d'une insulinothérapie ou d'un traitement par des antidiabétiques oraux (ADO).¹

La démarche diagnostique la plus répandue à l'heure actuelle repose sur les recommandations de l'«International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups» (IADPSG).² Celles-ci proposent un dépistage en un temps avec une hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) de 75 g de glucose entre la 24^e et la 28^e semaine d'aménorrhée (SA). Les seuils de référence retenus pour le diagnostic du DG sont basés sur les observations de l'étude «Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome» (HAPO).³ Cette étude avait pour but de clarifier le lien entre l'hyperglycémie maternelle et l'apparition de com-

plications périnatales. Le dépistage ciblé chez les femmes à risque ou universel, comprenant toutes les femmes enceintes, fait toujours débat. Néanmoins, de nombreuses équipes tendent maintenant à proposer un dépistage universel. Il est en effet démontré que la prise en charge du DG réduit les complications chez la mère et l'enfant, que les facteurs de risque ne permettent pas de diagnostiquer l'ensemble des patientes avec DG et que cette stratégie est coût-efficace, si ces femmes sont suivies sur le plan métabolique en post-partum.

Le DG expose la mère et l'enfant à un risque accru de complications périnatales. Chez la femme, mentionnons l'accouchement dystocique ou par césarienne, l'hypertension artérielle gravidique, la prééclampsie et les hémorragies. Chez l'enfant, il existe un risque accru de macrosomie, d'hypoglycémie néonatale, d'hyperbilirubinémie, d'hypocalcémie, de polyglobulie et de détresse respiratoire.⁴

PRISE EN CHARGE

La prise en charge du DG concerne trois axes: les conseils hygiéno-diététiques, l'autosurveillance glycémique et les traitements médicamenteux. Il s'agit d'une prise en charge multidisciplinaire où l'éducation joue un rôle primordial. Médecins, infirmiers et diététiciens doivent travailler ensemble pour une prise en charge optimale. La télémédecine s'avère une bonne opportunité dans cette pathologie. Certaines applications telles que MyDiabby sont déjà très répandues et peuvent faciliter le suivi.

Mesures hygiéno-diététiques

Les règles hygiéno-diététiques sont apparemment simples car elles correspondent aux conseils destinés à la population générale. Il est cependant indispensable que la patiente puisse bénéficier d'une consultation personnalisée en diététique: les horaires, les goûts et les cultures alimentaires sont si variables que cela semble une évidence. Les anomalies glucidiques observées ne découlent pas toujours d'erreurs diététiques préalables (influence des hormones placentaires hyperglycémiantes), même si la prise en charge peut dépister des fautes éventuelles qui devront être corrigées. Une anamnèse est réalisée avec l'aide de l'agenda alimentaire, rédigé préalablement par la patiente, afin d'analyser les habitudes alimentaires et d'en identifier les erreurs. Les besoins énergétiques de la femme enceinte sont rappelés, en indiquant qu'il est nécessaire de limiter une prise pondérale excessive, tout en maintenant des apports caloriques minimums, de 1600 à 1800 kcal par jour. Le contrôle de la prise de poids et la restriction calorique seront variables en fonction du statut

^aService de diabétologie, nutrition et maladies métaboliques, CHU de Liège, ULiège, 4000 Liège, Belgique, ^bService de gynécologie obstétrique, CHU de Liège, ULiège, 4000 Liège, Belgique, ^cService de diabétologie, nutrition et maladies métaboliques, CHU Sart-Tilman, 4000 Liège, Belgique
v.renson@student.uliege.be | sgrandfils@chuliege.be
jcphilips@chuliege.be

pondéral avant la grossesse et de la prise pondérale au cours de celle-ci. Il convient de limiter la prise de calories sous forme de glucides, mais également sous forme de lipides. Le respect des horaires et la régularité des repas doivent être évoqués, ainsi que le fractionnement, ce qui permettra de réduire la charge glucidique ponctuelle et donc les variations glycémiques postprandiales. Le choix des glucides et leur répartition au long de la journée doivent être envisagés, ainsi que la préférence de consommer les glucides avec une source protéique ainsi que des fibres, ce qui permet de limiter l'excursion glycémique postprandiale. Il est utile de détailler avec la patiente la liste des aliments permis ou à éviter, en signalant en quoi ils sont utiles ou non (par exemple, rappeler que les pains complets sont à privilégier), tout en expliquant la notion d'index glycémique des aliments. Enfin, en l'absence d'une contre-indication obstétricale, la pratique d'une activité physique adaptée à la grossesse permet souvent de limiter la prise pondérale, mais également d'améliorer le contrôle glycémique. Des exercices durant 30 minutes, adaptés et quotidiens, seraient idéaux.⁵ Si la patiente adhère à ces mesures, le traitement médicamenteux peut être évité dans 80% des cas, en moyenne.

Autocontrôle glycémique

L'autocontrôle glycémique est l'autre élément essentiel de la prise en charge du DG. Des divergences existent dans la littérature quant à la fréquence, la durée et les horaires de ces contrôles. Ceux-ci doivent néanmoins être effectués dès le diagnostic. Les horaires proposés sont le matin à jeun et après les trois repas quotidiens. Il existe deux écoles quant au moment opportun de mesurer la glycémie postprandiale: 1 ou 2 heures après le début des repas. La littérature n'a pas apporté de réponse définitive, mais indique des objectifs glycémiques forcément différents en fonction de l'heure du test. Des études concluent néanmoins que la satisfaction des patientes oriente vers une mesure 1 heure après les repas, ce qui est plus facile à réaliser dans la pratique. Les objectifs à atteindre sont des glycémies inférieures à 95 mg/dl (5,3 mmol/l) à jeun, 140 mg/dl (7,8 mmol/l) 1 heure après le repas et 120 mg/dl (6,7 mmol/l) 2 heures après celui-ci. Ces objectifs ne semblent plus débattus et sont issus de différentes études prospectives visant à établir le lien entre hyperglycémie et complications.^{6,7} La notion de moyenne glycémique est également importante afin de ne pas traiter d'emblée par insuline une patiente en présence d'une hyperglycémie isolée, probablement expliquée par un écart alimentaire inhabituel. La fréquence des contrôles glycémiques à réaliser reste à l'appréciation des équipes médicales, le bon sens prévaut en fonction des résultats obtenus lors des jours initiaux.

Notre équipe a étudié les fluctuations du glucose interstitiel chez les femmes présentant un DG. La mesure continue du glucose (MCG) offre l'avantage d'obtenir des données fiables et exhaustives sur plusieurs jours. Nous avons réalisé un travail préliminaire en utilisant la MCG avec le système iPro, qui effectue une mesure de glucose interstitiel 288 fois par jour, pendant 5 jours. L'étude des variations de glucose après les repas en vie réelle et après un repas test standardisé a démontré que la concentration maximale de glucose postprandial est atteinte aux alentours de 70 minutes après le repas du matin et du midi et 110 minutes après le repas du

soir (classiquement le plus riche en lipides, ce qui retarde l'absorption du bol alimentaire).⁸ Enfin, nous avons aussi évalué l'intérêt du FreeStyle Libre (FSL) dans le suivi du DG. Nous avons combiné les données obtenues avec les autocontrôles glycémiques sanguins et le scan du FSL exactement au même moment (2736 paires de mesures). La majorité (68%) des pics postprandiaux est observée après 60 minutes. L'exactitude du FSL a été évaluée grâce à deux méthodes statistiques (Error Grid Analysis de Clarke et méthode de Bland-Altman). Les résultats suggèrent que le FSL n'est pas recommandé dans la surveillance et la prise de décision thérapeutique chez les patientes avec un DG, en raison d'une exactitude insuffisante, notamment dans les valeurs de glycémie à jeun qui peuvent être sous-évaluées (risque de retarder ou même de ne pas initier une insulinothérapie pourtant nécessaire). En corrigeant ces problèmes d'exactitude (notre étude a été réalisée avec le FSL de première génération), cet outil reste néanmoins prometteur, compte tenu des nombreuses informations qu'il fournit et de la satisfaction des patientes qui l'ont utilisé.⁹

Parallèlement à l'autocontrôle glycémique, quel est l'intérêt pour le dosage de l'hémoglobine glyquée (HbA1c), la fructosamine ou l'albumine glyquée dans le DG? Sur le plan du diagnostic, il a été suggéré qu'une valeur d'HbA1c $\geq 5,8\%$ pourrait être utilisée comme test diagnostique, permettant à des femmes d'éviter l'HGPO.¹⁰ Sur le plan du suivi, les données restent rares. Dans le cadre du DG, certains spécialistes croient cependant en l'intérêt majeur de l'HbA1c, de la fructosamine et surtout de l'albumine glyquée. En effet, cette dernière n'est pas influencée par la carence en fer ni par la dilution; de plus, elle rend compte des moyennes glycémiques des 2 à 3 dernières semaines plutôt que 2 à 3 mois pour l'HbA1c, ce qui permet des ajustements thérapeutiques plus rapides, élément essentiel dans une condition dynamique comme la grossesse. Peu d'équipes ont une large expérience, mais l'intérêt pour ces paramètres pourrait être grandissant, d'autant plus qu'il existe des données corrélant les événements maternels et fœtaux avec ces mesures.¹¹

Pharmacothérapie

Les médicaments sont proposés après échec des mesures hygiéno-diététiques. L'insuline est habituellement le premier choix thérapeutique. Sa sécurité a été démontrée pour l'ensemble des insulines humaines actuellement sur le marché. Le type d'insuline et le schéma instauré dépendent des anomalies observées: les hyperglycémies à jeun devront être maîtrisées avec une injection d'insuline basale la veille au soir, selon une titration basée sur l'évolution des glycémies au lever. L'insuline *Neutral Protamine Hagedorn* (NPH) est adéquate, mais plusieurs équipes utilisent aussi des analogues lents tels que la glargine ou la détémir, afin de réduire le risque d'hypoglycémies nocturnes (très rares néanmoins dans le DG) ou de bénéficier d'une couverture basale supplémentaire sur l'ensemble du nyctémère, compte tenu de la durée d'action plus longue de ces analogues. Les hyperglycémies postprandiales sont traitées avec une insuline rapide avant le ou les repas responsables des pics au-delà de l'objectif. Les analogues d'insuline rapides, voire ultrarapides, seront préférés afin de réduire au plus vite les pics glycémiques. Les insulines pré-mixées sont rarement utilisées dans le DG.

Dans une cohorte de plus de 300 patientes avec DG, nous avons pu identifier certains facteurs prédictifs de passage à l'insulinothérapie: la glycémie pathologique à jeun lors de l'HGPO de dépistage, la parité, l'indice de masse corporelle (à la fois avant la grossesse et au moment du diagnostic), la valeur d'HbA1c au diagnostic et les antécédents familiaux de premier degré de diabète de type 2 (DT2). Il s'agissait néanmoins d'une étude corrélationnelle, sans mise en évidence de valeurs-seuils pour ces paramètres.¹²

Les ADO font l'objet de vives discussions concernant leur utilisation dans le DG. La metformine et le glibenclamide ont été étudiés dans le DG. Les données actuelles peuvent être résumées de la manière suivante. La metformine bénéficie d'une expérience de longue date dans la grossesse (chez les femmes avec syndrome des ovaires polykystiques et également chez des femmes avec un DT2, dans certains pays qui l'utilisent depuis longtemps au cours de la grossesse).¹³ Jusqu'à présent, aucun élément négatif ne lui a été associé, hormis une publication isolée relative à un éventuel effet métabolique défavorable chez les enfants nés de mères sous metformine durant la grossesse.¹⁴ Néanmoins, l'utilisation de metformine est régulièrement proposée par différentes équipes, surtout en cas d'excès pondéral chez la mère ou avant que l'insulinothérapie soit envisagée. Les avantages de la metformine sont la prise orale, le rôle favorable sur le poids et la satisfaction des patientes.¹⁵ Le glibenclamide (ou glyburide) est un sulfamidé qui a été étudié dans le DG, avec des résultats positifs en termes d'équilibration glycémique et de simplicité d'usage, notamment en comparaison avec l'insuline.¹⁶ Le risque hypoglycémique et un doute quant à son passage transplacentaire expliquent cependant que cette molécule reste peu utilisée, bien qu'elle bénéficie d'une littérature importante et souvent favorable. Certaines équipes plaident même pour l'association de ces deux ADO (metformine et glibenclamide) et ont rapporté d'excellents résultats avec une telle combinaison.¹⁷ Le faible prix des ADO est aussi un argument en leur faveur dans certains pays. Plusieurs sociétés savantes (anglaise, sud-africaine, canadienne, australienne, écossaise...) se sont prononcées en faveur de l'utilisation des ADO dans le DG, alors que d'autres restent au stade de la réflexion et n'officialisent pas cette recommandation. Les autres classes de médicaments antihyperglycémiques n'ont pas été étudiées et ne doivent pas être données dans la grossesse.

Intérêt de la collaboration entre le diabétologue et l'obstétricien

En complément de la surveillance glycémique, le suivi échographique fœtal est primordial. Une hyperglycémie chronique contribue à l'augmentation du périmètre abdominal fœtal (lié au stockage du glucose sous forme de glycogène intrahépatique), ainsi qu'à une augmentation du liquide amniotique (en raison de la polyurie fœtale). Ces paramètres sont à suivre au troisième trimestre et doivent être renseignés au diabétologue, qui peut ainsi les intégrer dans sa stratégie thérapeutique. Par ailleurs, une macrosomie ou un déséquilibre glycémique significatif sont des indications de faire naître l'enfant vers 39 SA plutôt que 40 SA. La multidisciplinarité est donc essentielle dans la prise en charge du DG.

PRONOSTIC

La prise en charge complète, du dépistage au traitement, du DG est aussi justifiée, car elle identifie une population à très haut risque sur le plan métabolique dans les suites du DG. La grande majorité des patientes retrouvent des valeurs glycémiques normalisées dès l'accouchement, en raison de la disparition brutale des hormones placentaires hyperglycémiantes. Néanmoins, le challenge que représente une grossesse pour le métabolisme glucidique identifie une population à très haut risque de présenter une intolérance au glucose ou un DT2 franc, au cours des années qui suivent l'accouchement. Le risque de présenter un DT2 après un DG est quasi multiplié par 5 et par 10, respectivement, à 5 et 10 ans après l'accouchement (en comparaison avec des femmes n'ayant pas présenté de DG).¹⁸ Ce risque majeur a été confirmé récemment, en indiquant que plus de 50% des femmes ayant présenté un DG présentent une anomalie du métabolisme glucidique lors d'un suivi moyen de 11 années.¹⁹ Un contrôle métabolique est classiquement proposé 2 à 3 mois après l'accouchement, puis à une fréquence variable selon la littérature. Le dépistage comprend les tests validés pour diagnostiquer l'intolérance au glucose et le DT2: HGPO de 2 heures avec 75 g de glucose, glycémie à jeun et HbA1c. Afin de simplifier ce suivi indispensable, notre équipe propose, avec l'aide des médecins généralistes, la réalisation annuelle d'une glycémie à jeun associée à un dosage d'HbA1c.

La prescription de metformine chez les femmes avec antécédents de DG réduirait de 40% le risque d'évoluer vers un DT2 dans les 15 années qui suivent ce DG. Cette molécule devrait ainsi être rapidement proposée, surtout en présence d'autres facteurs de risque de présenter un DT2, comme une obésité ou des antécédents familiaux.²⁰ Plus encore que cette molécule, le bienfait des règles hygiéno-diététiques doit être rappelé sans relâche chez toutes les femmes ayant présenté un DG. Le risque de présenter à nouveau un DG dans le cadre d'une grossesse future est de l'ordre de 50%.

Enfin, il existe des données relatives à une association entre le DG et le risque à long terme de présenter des événements cardiovasculaires. En effet, même si le risque absolu de survenue de ces événements est faible, compte tenu de la population jeune, un lien entre DG et maladies coronariennes et cérébrovasculaires existe. Ce risque est aussi lié à l'hygiène de vie, l'indice de masse corporelle et le fait d'avoir présenté un DT2 dans les années suivant l'accouchement.²¹

Les risques pour les enfants nés de mère avec un DG ne font pas l'objet de cette revue, mais ceux-ci semblent souffrir aussi de troubles métaboliques fréquents. Des études tendent d'ailleurs à montrer que le fait de naître macrosome est un facteur de risque d'être exposé, à l'âge adulte, à davantage de complications métaboliques diverses.¹⁹

CONCLUSION

Le DG est une complication de la grossesse qui a des implications à court terme pour la mère et le bébé. Les complications liées à la macrosomie et aux hypoglycémies néonatales sont les principales inquiétudes à court terme et justifient la prise

en charge basée sur trois éléments: respect des conseils hygiéno-diététiques, surveillance des glycémies et traitement médicamenteux si nécessaire. Même s'il persiste un manque relatif d'uniformité quant aux modalités précises du suivi et du traitement, les objectifs glycémiques à atteindre sont bien connus et les principales actions pour y arriver aussi. Les femmes ayant présenté un DG sont à plus haut risque de présenter des troubles métaboliques, dont un DT2, voire des événements cardiovasculaires dans le futur. La metformine mais surtout les règles hygiéno-diététiques semblent efficaces pour réduire ce risque. Un suivi métabolique régulier et à long terme doit impérativement être proposé chez toutes les femmes avec antécédent de DG.

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

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Le diabète gestationnel est une complication fréquente de la grossesse et doit idéalement être dépisté par une HGPO de 2 heures avec 75 g de glucose chez toutes les femmes enceintes
- Son impact péjoratif à court et à long termes, pour la femme et son enfant, justifie la prise en charge centrée sur une alimentation adéquate, l'automesure des glycémies et un traitement médicamenteux si nécessaire
- La poursuite des règles hygiéno-diététiques et le suivi métabolique chez les femmes avec DG sont indispensables sur le long terme, vu le risque élevé de présenter ultérieurement un DT2, voire des maladies cardiovasculaires

1 American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014;37:S81-90.
 2 International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010;33:676-82.
 3 HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008;358:1991-2002.
 4 *Billionnet C, Mitanchez D, Weill A, et al. Gestational diabetes and adverse perinatal outcomes from 716,152 births in France in 2012. *Diabetologia* 2017;60:636-44.
 5 Avery MD, Walker AJ. Acute effect of exercise on blood glucose and insulin levels in women with gestational diabetes. *J Matern Fetal Med* 2001;10:52-8.
 6 de Veciana M, Major C, Morgan M. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. *N Engl J Med*

1995;333:1237-41.
 7 *Combs CA, Gunderson E, Kitsmler JL. Relationship of fetal macrosomia to maternal postprandial glucose control during pregnancy. *Diabetes Care* 1992;15:1251-7.
 8 Franck M, Philips JC, Emonts P, et al. Contribution of continuous glucose measurement in the management of gestational diabetes: a pilot study. *Rev Med Liege* 2017;72:295-300.
 9 Heinrichs A, Radermecker R, Paquot N, Philips JC. Evaluation of the accuracy of FreeStyle Libre during gestational diabetes: is this device acceptable for decision making? *Acta Diabetol* 2020, in press.
 10 Renz PB, Cavagnoli G, Weinert LS, et al. HbA1c test as a tool in the diagnosis of gestational diabetes mellitus. *PLoS ONE* 2015;10:e0135989
 11 Mendes N, Tavares R, Serrano F. Beyond self-monitored plasma glucose and HbA1c: the role of non-traditional glycaemic markers in gestational diabetes mellitus. *J Obstet Gynaecol* 2018;38:762-9.
 12 Philips JC, Radermecker R, Rodari A, et al. Facteurs prédictifs de recourir à

l'insulinothérapie dans le diabète gestationnel. Présentation au congrès de la Société francophone du diabète, 2019, Marseille, CA-039.
 13 Scheen AJ, Philips JC, Kridelka F. Comment je traite : place de la metformine en gynécologie-obstétrique. *Rev Med Liege* 2018;73:597-602.
 14 Tarry-Adkins JL, Aiken CE, Ozanne SE. Neonatal, infant, and childhood growth following metformin versus insulin treatment for gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2019;16:e1002848.
 15 *Zhao LP, Sheng XY, Zhou S, et al. Metformin versus insulin for gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2015;80:1224-34.
 16 Langer O, Conway DL, Berkus MD, et al. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000;343:1134-8.
 17 Nachum Z, Zafran N, Salim R. Glyburide versus metformin and their combination for the treatment of gestational diabetes mellitus. A randomized controlled study. *Diabetes Care* 2017;40:332-7.

18 **Bellamy L, Casas JP, Hingorani A, et al. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009;373:1773-9.
 19 Lowe W, Scholtens D, Lowe L, et al. Association of gestational diabetes with maternal disorders of glucose metabolism and childhood adiposity. *JAMA* 2018;320:1005-16.
 20 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.
 21 Tobias D, Stuart J, Li S, et al. Association of history of gestational diabetes with long-term cardiovascular disease risk in a large prospective cohort of US women. *JAMA Intern Med* 2017;177:1735-42.

* à lire
 ** à lire absolument