

# LA VIGNETTE THÉRAPEUTIQUE DE L'ÉTUDIANT

## Prise en charge du diabète gestationnel

J.C. PHILIPS (1), P. EMONTS (2), A. PINTIAUX (3), C. KIRKPATRICK (4), A.J. SCHEEN (5)

**RÉSUMÉ :** La grossesse est associée à divers degrés d'intolérance au glucose et de résistance à l'insuline. Le diabète gestationnel (DG) est reconnu comme un facteur de risque pour diverses complications durant la grossesse telles que la croissance fœtale excessive, une incidence accrue de traumatismes obstétricaux et des perturbations métaboliques chez le nouveau-né. Ces données incitent à un dépistage universel et un traitement approprié chez les femmes présentant des valeurs glycémiques anormalement élevées. Des études épidémiologiques ont montré que le DG peut atteindre 1 à 25 % des femmes enceintes, en fonction de la population étudiée et des critères diagnostiques utilisés. Des conseils hygiéno-diététiques et, si nécessaire, des traitements médicamenteux oraux ou injectables (insuline) doivent être proposés en présence de glycémies maternelles au-delà des objectifs car les issues périnatales sont améliorées grâce à une prise en charge appropriée. Les patientes ayant présenté un DG sont à haut risque de développer un diabète de type 2 dans les années qui suivent l'accouchement et cette population doit, dès lors, bénéficier de recommandations adéquates. La vignette décrit les modalités de prise en charge du DG sur base des données issues des dernières études et des recommandations de diverses sociétés scientifiques internationales.

**MOTS-CLÉS :** *Diabète gestationnel - Prise en charge - Traitement*

### MANAGEMENT OF GESTATIONAL DIABETES

**SUMMARY :** Pregnancy is associated with relative carbohydrate intolerance and insulin resistance. Gestational diabetes mellitus (GDM) is recognized as a risk factor for a number of adverse outcomes during pregnancy, including excessive fetal growth, increased incidence of birth trauma and neonatal metabolic abnormalities. This recognition has led to recommendations to screen all pregnant women for GDM and to treat those whose glucose tolerance tests exceed threshold criteria. Numerous epidemiological studies show that GDM affects between 1 and 25% of pregnancies, depending on the ethnicity of the population studied and the diagnostic criteria. Intervention to change lifestyle and, if maternal hyperglycemia persists, treatment with additional oral medication or insulin injections have shown to improve perinatal outcomes. Patients with GDM have a high risk of developing type 2 diabetes in the years after delivery and these women are encouraged to practice specific health behaviours (dietary habits, physical activity) during the postpartum period. The present article discusses the management of GDM in the light of data from the latest studies and international recommendations.

**KEYWORDS :** *Gestational diabetes mellitus - Management - Treatment*

### INTRODUCTION

Le diabète gestationnel (DG) est défini comme n'importe quel degré d'intolérance au glucose dont l'apparition ou le premier diagnostic est posé pendant la grossesse. Son mode de diagnostic fait encore débat à l'heure actuelle, même si les nouveaux critères IADPSG («International Association of the Diabetes And Pregnancy Study Groups») ont les faveurs, et a fait l'objet d'une vignette précédente (1). La prévalence est difficile à préciser car elle dépend de la méthode de dépistage proposée ainsi que de

la population étudiée. Cependant, la publication récente de nouveaux critères laisse entrevoir une augmentation de celle-ci, proche de 18% (2). Le DG est associé à un risque accru d'issues obstétricales défavorables liées à un fœtus en surpoids (3). De plus, les femmes ayant présenté un DG ont un risque plus élevé de développer un diabète dans les années qui suivent l'accouchement, le plus souvent de type 2 (DT2) (4, 5). Ces éléments justifient une prise en charge appropriée afin d'obtenir des glycémies proches de la normale lors de la grossesse ainsi qu'un suivi adéquat à la fois de la mère et du fœtus. Plusieurs études ont validé le fait que traiter le DG, par rapport à l'abstention thérapeutique, réduit les complications périnatales sévères telles que la macrosomie et la prééclampsie (6, 7). Le traitement du DG est basé sur les conseils hygiéno-diététiques ainsi que sur l'utilisation de molécules ayant été étudiées dans cette indication ou, au minimum, durant la grossesse. Toutes ces interventions thérapeutiques ont pour objectif de maintenir les glycémies les plus proches possibles de celles observées chez les femmes enceintes non diabétiques, dans le but de réduire au maximum les complications foeto-maternelles (8). Les

(1) Chef de Clinique, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU de Liège.

(2) Chargé de cours, Université de Liège, Chef de clinique, (3) Chef de clinique, Département de Gynécologie et Obstétrique, Université de Liège, CRH de la Citadelle, Liège.

(4) Chef de Clinique d'Obstétrique, Université Libre de Bruxelles, Service de Gynécologie-Obstétrique, Hôpital Erasme, Bruxelles.

(5) Professeur ordinaire, Université de Liège, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, Département de Médecine, CHU de Liège.

femmes ayant présenté un DG constituant, par ailleurs, une population exposée à la survenue plus fréquente de complications cardiométaboliques (à court et long termes) (9). Le diagnostic de DG implique donc un suivi et une prise en charge bien au-delà de l'accouchement. Malgré l'absence de données factuelles propres à l'«Evidence-Based Medicine» (EBM) sur de nombreux points relatifs à la prise en charge du DG, des études récentes ont permis d'orienter les équipes pluridisciplinaires (médecin traitant, gynécologue, diabétologue, diététicien(ne) et infirmiers spécialisés), vers des choix appropriés pour la femme enceinte et son enfant, aussi bien pendant qu'après la grossesse.

La vignette décrit une patiente avec un DG, chez qui des choix thérapeutiques devront être proposés.

#### PRÉSENTATION DE LA VIGNETTE

*Madame G.D. a 32 ans et est enceinte pour la troisième fois. Ses grossesses précédentes se sont déroulées normalement, aussi bien pour elle que ses enfants. Il n'y aurait pas eu de dépistage systématique du DG lors de ces grossesses, mais elle signale un poids de naissance de 4.250 grammes pour son dernier enfant, né à terme. Ses parents ont un DT2. Lors de sa grossesse actuelle, un dépistage à la recherche d'une anomalie glucidique précoce a eu lieu à 13 semaines d'aménorrhée; la patiente avait déjà pris 8 kilogrammes à ce stade de la grossesse. La glycémie à jeun était de 92 mg/dl et aucune décision n'avait été prise hormis la planification d'une hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) plus tard dans le décours de la grossesse. Son gynécologue a prescrit un dépistage du DG avec une HGPO de 2 heures et ingestion de 75 grammes de glucose à 28 semaines d'aménorrhée. Lors de ce test, les glycémies à 0, 60 et 120 minutes sont, respectivement, de 90, 180 et 175 mg/dl. Un diagnostic de DG est posé au vu de la valeur glycémique à 120 minutes. Son indice de masse corporelle avant cette troisième grossesse était de 28 kg/m<sup>2</sup> et elle signale un surpoids depuis son adolescence. Elle a pris 17 kilogrammes depuis le début de la grossesse actuelle. Elle ne prend aucun traitement, mais dit avoir déjà pris de la metformine dans le passé. Elle est sédentaire et ne respecte pas de régime alimentaire particulier. Hormis cette prise de poids excessive, la grossesse se déroule normalement. Néanmoins, sur le plan gynécologique, elle est à 28 semaines d'aménorrhée (SA) et le gynécologue évoque*

*un périmètre abdominal du fœtus > percentile 90 sur base des données échographiques. La patiente n'a pas de plainte particulière, hormis un inconfort lié à son excès de poids.*

#### QUESTIONS POSÉES

*1. Au vu de cette HGPO pathologique, quelles sont les décisions et conseils médicaux à proposer à cette patiente ? Citer 3 décisions indispensables à ce stade.*

*2. Quels traitements oraux ou injectables sont envisageables dans le traitement du DG ? A quel moment et sur base de quelles données les instaurer ?*

*3. Quel suivi et quels conseils proposer à cette patiente dans les suites de son accouchement ?*

#### RÉPONSES PROPOSÉES

*1. Au vu de cette HGPO pathologique, quelles sont les décisions et conseils médicaux à proposer à cette patiente ? Citer 3 décisions indispensables à ce stade.*

Une fois le diagnostic de DG établi (sur base d'une glycémie à jeun pathologique en début de grossesse ou, plus généralement, d'une HGPO pathologique), il est relativement urgent de mettre en place des conseils et un suivi adaptés à ce diagnostic. Le premier point est d'expliquer à la patiente ce que représente le DG en insistant sur les issues défavorables qui peuvent en résulter. Même s'il est important de bien expliquer la différence de risques entre une grossesse chez une patiente diabétique connue (anomalies plus sévères et plus fréquentes) et un DG *stricto sensu*, la notion de macrosomie et les différentes complications obstétricales qui y sont liées doivent rapidement être explicitées à la patiente. Cette démarche est importante afin d'éclairer la patiente sur les enjeux futurs de cette grossesse et ces explications serviront aussi de motivation pour sa prise en charge diététique et son auto-surveillance glycémique.

#### A. CONSEILS DIÉTÉTIQUES

La pierre angulaire de la prise en charge du DG repose sur une alimentation adaptée. Grâce à des conseils diététiques personnalisés, la plupart des patientes (plus de 80% généralement dans les études) parviennent à maintenir les glycémies dans les objectifs. Une consultation personnalisée avec un(e) diététicien(ne) compétent(e) doit rapidement être organisée, idéalement dans les deux semaines au plus

tard après le diagnostic. Cette prise en charge diététique doit tenir compte des besoins spécifiques à la grossesse, de l'enquête diététique, des connaissances de la patiente, du poids préalable à la grossesse et de la prise de poids durant celle-ci.

Pratiquement, même si les conseils ci-après ne sont pas issus de données de type EBM, ils sont fréquemment cités dans la littérature :

- les besoins énergétiques de la femme enceinte sans DG sont de l'ordre de 2.200-2.800 kcal/j, ils augmentent de 250-300 kcal/j au cours des second et troisième trimestres. Dans le cadre d'un DG, ces besoins sont aussi adaptés en fonction du poids initial et de la prise de poids;
- l'apport calorique chez les femmes obèses présentant un DG reste au minimum de 25 kcal/kg/jour, calculé à partir du poids avant la grossesse, sans descendre au-dessous de 1.500 kcal/jour;
- fractionner l'apport glucidique : 3 repas et 2-3 collations qui permettraient de limiter la charge glucidique à chaque prise alimentaire et de freiner la cétogenèse entre les repas principaux;
- le pourcentage de glucides dans l'apport calorique total se situe idéalement entre 40 et 50%;
- les glucides à index glycémique très élevés tels que soda, sucre et sucreries doivent être proscrits (globalement, une alimentation à index glycémique bas est encouragée);
- un apport riche en fibres permettrait de diminuer la glycémie post-prandiale et améliorerait l'insulinosensibilité au cours du troisième trimestre.

#### B. PRATIQUE D'UNE ACTIVITÉ PHYSIQUE

Parallèlement à ces consignes alimentaires, il paraît bénéfique de proposer une activité physique régulière et adaptée. Il est, bien entendu, primordial que ce soit le gynécologue qui autorise ce type d'activité et qui adapte ces conseils en fonction du statut gynécologique. En pratique, une activité régulière de 30 minutes, 3 à 5 fois par semaine est recommandée. Une étude randomisée espagnole récente s'est intéressée aux bénéfices potentiels d'un exercice physique modéré (50 minutes d'exercice de résistance en aérobic 3 fois par semaine) par rapport à une prise en charge standardisée sans consigne particulière en ce qui concerne l'exercice physique. Chez 510 femmes en bonne santé et ne présentant pas de DG, l'activité physique fut proposée à partir de la 10<sup>ème</sup> SA jusqu'à la 38<sup>ème</sup> SA. L'activité n'a pas permis de réduire la sur-

venue du DG mais, par contre, chez les femmes qui ont développé un DG, l'exercice physique a permis de réduire les issues péjoratives liées au DG; la macrosomie fut, par exemple, réduite de 58% chez les femmes plus actives (10).

#### C. INITIATION D'UNE AUTOSURVEILLANCE GLYCÉMIQUE

Une autosurveillance glycémique est d'emblée indispensable. La patiente doit bénéficier d'une éducation adéquate pour la réalisation de ces mesures et le matériel nécessaire est proposé via la convention du diabète. La fréquence précise et les moments les plus adéquats pour ces autocontrôles glycémiques ne sont pas établis de manière consensuelle dans la littérature. Il est conseillé de proposer des mesures glycémiques à jeun et durant la période post-prandiale après les trois repas principaux. La fréquence des auto-contrôles doit ensuite être adaptée en fonction des premiers résultats (proposition de réaliser 4 auto-contrôles par jour pendant la première semaine), variant ensuite de 1 à 4 tests quotidiens après interprétation des résultats de cette première semaine de suivi glycémique. Signalons néanmoins que, dans le cadre de ladite convention, un seul test quotidien est remboursé chez les patientes traitées par régime seul ou antidiabétiques oraux. La mesure de la glycémie post-prandiale doit idéalement être réalisée une ou deux heures après le début du repas (élément fluctuant mais probablement moins que les nombreux oublis et décalages inadéquats lorsque la patiente doit calculer le timing du test par rapport à la fin du repas). La décision de proposer un contrôle à une ou deux heures en période post-prandiale est actuellement débattue car différentes études ont été publiées avec des données et des objectifs à la fois à une et deux heures post-prandiales. Actuellement, chaque centre spécialisé a ses propres habitudes et chacun peut mettre en avant une littérature en faveur de sa manière de faire (8).

La patiente décrite dans la vignette a probablement présenté un DG méconnu lors de sa grossesse précédente, le poids du bébé étant au-delà des normes. Elle présente aussi différents facteurs de risque pour un DG (antécédents familiaux de DT2, excès de poids préalable à la grossesse, prise de poids rapide et importante dans le décours de la grossesse et, peut-être, intolérance au glucose, compte tenu de la prescription antérieure de metformine). Après le diagnostic de DG, la patiente devra donc être prise en charge par une équipe pluridisciplinaire, après que son gynécologue

lui ait expliqué l'importance de ce diagnostic et son influence pour la suite de la grossesse. Une consultation en diététique sera rapidement proposée, l'exercice physique adapté aura été indiqué par le gynécologue et une consultation en diabétologie permettra à la patiente de débuter ses auto-contrôles glycémiques, idéalement à raison de 4 tests quotidiens, comme décrit ci-dessus, durant la première semaine de suivi.

2. *Quels traitements oraux ou injectables sont envisageables dans le traitement du DG ? A quel moment et sur base de quelles données les instaurer ?*

Lorsque les objectifs glycémiques ne sont pas atteints (voir ci-dessous) avec le régime alimentaire et l'exercice physique, il est nécessaire de proposer un traitement afin de normaliser, autant que possible, la glycémie. Rappelons que l'hyperglycémie maternelle induit un hyperinsulinisme fœtal qui est l'élément-clé dans la physiopathologie des complications liées au DG.

Aucun antidiabétique oral ne peut se targuer de disposer, dans sa notice d'utilisation, d'une mention stipulant qu'il est indiqué en cas de grossesse. La grande majorité des médecins est donc plutôt réticente à utiliser ces molécules dans le cadre de la grossesse en raison de cette absence d'autorisation légale sur base de la notice officielle. Néanmoins, il existe, dans la littérature, des données intéressantes, et particulièrement rassurantes aussi, avec certaines molécules, parmi les plus anciennes. La metformine est le traitement de premier choix dans le DT2 et dans le syndrome des ovaires polykystiques. De ce fait, de très nombreuses grossesses ont débuté (et ont été menées à terme) avec cette molécule. Il a été rapporté une diminution du risque du taux d'avortement, sans modification de la morbi-mortalité chez les femmes poursuivant la metformine pendant le premier trimestre ou pendant toute la grossesse, une diminution du risque de DG si la metformine est poursuivie durant la grossesse et aucun effet défavorable sur le développement anté- ou post-natal n'a été signalé. Actuellement, de nombreux gynécologues et diabétologues sont plutôt favorables au maintien, voire à l'initiation, de la metformine durant la grossesse. L'étude MiG («Metformin in Gestational Diabetes») est un essai ouvert et randomisé dans lequel la metformine a été comparée à l'insulinothérapie dans la prise en charge du DG : il n'y a pas eu de différence significative dans la survenue des complications néonatales et certaines issues (dont la satisfaction de la patiente par rapport au trai-

tement et la perte de poids post-accouchement) étaient en faveur de l'utilisation de metformine (11). La classe des sulfonylurées dispose aussi de données dans le DG. Une étude randomisée contrôlée a évalué les résultats d'un traitement par metformine ou par glibenclamide dans le DG : chez les patientes atteignant les objectifs glycémiques (à jeun et 2 heures après le repas), il n'y avait pas de différence quant à la valeur glycémique moyenne entre les 2 molécules. Par contre, 35% des patientes sous metformine ont dû recourir à l'insulinothérapie en raison d'objectifs glycémiques non atteints contre seulement 16% chez celles placées sous glibenclamide ( $p=0,01$ ) (12). Ces résultats ont été confirmés dans une étude indienne de moindre ampleur, mais récente (13). Une revue générale confirme l'efficacité et la sécurité de ces deux molécules (metformine et glibenclamide) dans la prise en charge du DG, mais incite néanmoins à la surveillance et aux précautions d'usage dans le cadre d'une grossesse (14).

La metformine pourrait éventuellement être prescrite chez la patiente décrite dans cette vignette si les glycémies sont trop élevées. Ses antécédents parentaux de DT2, son excès de poids préalable à sa grossesse et sa prise pondérale excessive durant celle-ci sont des arguments potentiellement en faveur de cette molécule.

Outre les antidiabétiques oraux, la littérature propose des données bien plus fournies quant à l'efficacité et à la sécurité de l'insulinothérapie. Ceci explique pourquoi ce traitement est fréquemment instauré en première ligne par la plupart des médecins en cas de DG non contrôlé par les mesures hygiéno-diététiques. L'insuline injectée en sous-cutané ne passe pas la barrière placentaire et permet de maîtriser la glycémie maternelle. Cela doit être bien expliqué aux patientes car celles-ci ont souvent retenu que l'hyperinsulinisme favorise, notamment, la macrosomie. Il est indispensable de rappeler que c'est bien l'hyperinsulinisme fœtal (et non maternel), induit par l'hyperglycémie maternelle, qui est à l'origine des issues défavorables dans le DG. L'insuline proposée doit bénéficier idéalement de toutes les données de sécurité concernant son utilisation dans la grossesse. C'est le cas de toutes les insulines humaines et de la plupart des insulines modernes, appelées aussi analogues de l'insuline. Néanmoins, en raison de données modestes à l'heure actuelle, il est déconseillé d'utiliser l'insuline glargine (Lantus®) dans le DG (le rapport bénéfice/risque potentiel est en faveur de cette insuline

chez les patientes DT1, mais pas dans le cadre du DG à ce jour) (15) ainsi que l'analogue rapide glulisine (Apidra®) qui n'a pas été étudié dans la grossesse. Le tableau I reprend les différents insulines qui peuvent être utilisées dans la grossesse (16).

Lorsque les glycémies sont au-delà des objectifs thérapeutiques, le choix du schéma insulinaire dépend du moment où la glycémie est anormalement élevée. Une glycémie à jeun trop élevée indique la nécessité d'introduire une insuline basale le soir. Par contre, des glycémies post-prandiales anormales orientent vers un schéma comportant des injections d'insuline rapide avant le (les) repas le(s) plus hyperglycémiant(s). Il n'y a pas de supériorité d'un schéma par rapport à un autre car l'insulinothérapie doit être adaptée «sur mesure», en fonction de l'élévation de la glycémie et, surtout, du (des) moment(s) où cette anomalie est constatée.

Le choix des seuils glycémiques à partir desquels le traitement doit être instauré ainsi que les objectifs à atteindre ne font malheureusement pas partie d'un consensus universel basé sur l'EBM. Par ailleurs, le pic hyperglycémique post-prandial survient à un moment qui n'est pas parfaitement connu et qui est potentiellement variable. Une étude prospective utilisant un holter glycémique (enregistrement continu de la glycémie) chez des femmes présentant un DG indique que ce pic se situerait environ 90 minutes après le repas (17). La controverse à propos du meilleur moment pour réaliser la mesure glycémique dans la période post-prandiale n'est toujours pas résolue et aucune étude n'a permis, à ce jour, de consacrer la mesure à une ou deux heures après le début du repas.

Il est néanmoins possible de résumer les principales recommandations (établies sur base de la littérature se rapportant aux études d'envergure menées lors de ces dernières années ainsi que sur les avis des principales sociétés savantes de diabétologie ou de gynécologie) de la manière suivante (1) :

- la glycémie à jeun doit être inférieure à 95 mg/dl dans la presque totalité des recommandations internationales;

- rappelons néanmoins que l'étude HAPO (18) a permis de déterminer un seuil glycémique à partir duquel une prise en charge est recommandée avec une valeur à jeun de 92 mg/dl (notre patiente aurait donc dû bénéficier d'une prise en charge plus précoce selon les critères retenus par l'IADPSG, les données de l'HGPO

TABLEAU I. INSULINES AYANT DÉMONTRÉ UNE SÉCURITÉ SATISFAISANTE DANS LA GROSSESSE

- Insulines humaines rapides : Actrapid®, Regular®
- Insulines humaines lentes : Insulatard®, NPH®
- Analogues rapides : Novorapid®, Humalog®
- Analogues lents : Levemir® (pas remboursé dans l'indication DG en Belgique)
- L'insuline Lantus® est en balance (bénéfice/risque) favorable chez la patiente diabétique de type 1 enceinte, mais pas encore dans le cadre du DG (données insuffisantes)
- Insulines prémélangées : Humuline® 30, Novomix® 30/50/70, HumalogMix® 25/50

n'étant pas nécessaires dans ce cas pour poser le diagnostic de DG);

- la glycémie post-prandiale 2 heures après le repas doit être inférieure à 120 mg/dl;

- l'objectif concernant la glycémie post-prandiale 1 heure après le repas dépend de la société dont émanent les recommandations et des études qui ont fixé des objectifs différents à ce moment du contrôle glycémique. Les objectifs de 130 et 140 mg/dl sont tous deux cités dans la littérature (tableau II).

La notion de moyenne glycémique a aussi une importance dans l'interprétation des résultats. En effet, il serait illogique de placer, par exemple, une patiente sous insuline sur base d'une seule valeur pathologique au cours d'une semaine. Certains écarts alimentaires expliquent occasionnellement un pic glycémique, mais qui n'est pas reproductible. Calculer la moyenne (hebdomadaire, par exemple) des glycémies à jeun et post-prandiales permet de mieux cibler et justifier le traitement ainsi que le choix de ses modalités. Certains proposent aussi une injection d'insuline exceptionnelle lors de circonstances particulières, mais qui peuvent se répéter (par exemple, le pic glycémique post-prandial systématique du dimanche matin, en rapport avec un petit déjeuner inhabituel et plus riche).

Après la réalisation de mesures glycémiques pendant une semaine, si les résultats observés chez la patiente décrite dans la vignette sont au-delà des objectifs fixés, celle-ci aurait donc pu

TABLEAU II. RÉSUMÉ DES OBJECTIFS GLYCÉMIQUES LORS DE LA PRISE EN CHARGE DU DIABÈTE GESTATIONNEL

- Glycémie à jeun < 95 mg/dl (< 92 mg/dl dans étude HAPO)
  - Glycémie 1 heure post-prandiale < 130 mg/dl, < 140mg/dl (pas de données actuelles concluantes en faveur de l'une ou l'autre de ces valeur-seuil)
  - Glycémie 2 heures post-prandiale < 120 mg/dl
- Importance de la notion de moyenne glycémique (hebdomadaire, par exemple)

recevoir ou pas de la metformine dans un premier temps et, secondairement, un traitement par insuline en fonction de l'évolution des glycémies.

3. *Quel suivi et quels conseils proposer à cette patiente dans les suites de son accouchement ?*

Les patientes qui présentent un DG gestationnel ont, dans la grande majorité des cas, des glycémies qui se normalisent très rapidement après l'accouchement (les taux sanguins des hormones diabétogènes placentaires diminuent, en effet, brutalement). Il est fréquent de maintenir une surveillance des glycémies dans les 24 à 48 heures après l'accouchement, rarement au-delà. Néanmoins, les femmes avec DG représentent une population à haut risque sur le plan cardiométabolique (4, 9) et un suivi de longue durée est indiqué. Il est admis qu'environ 20 à 30% de ces femmes développeront un DT2 dans les 5 ans après l'accouchement, en partie à cause d'une dysfonction persistante des cellules B pancréatiques (4, 19, 20). Certains facteurs de risque de présenter un DT2 vrai dans les années qui suivent l'accouchement sont connus : les plus cités sont le besoin de recourir à l'insulinothérapie lors de la grossesse, l'indice de masse corporelle élevé et certaines ethnies (asiatiques, par exemple). Le risque de développer un syndrome métabolique est également augmenté dans cette population. Une cohorte de presque 500 femmes suivies 3 mois après leur accouchement a permis de découvrir une prévalence du syndrome métabolique selon les critères de l'International Diabetes Federation (21) chez 10% des femmes sans DG *versus* 20% chez celles ayant présenté un DG ( $p=0,016$ ) (22). Par ailleurs, une découverte quelque peu inattendue et inquiétante concerne les données relatives à un risque cardiovasculaire (CV) accru chez ces femmes ayant présenté un DG. Une étude s'intéressant aux données CV d'une large cohorte de femmes, 30 ans après leur accouchement, a démontré un taux significativement augmenté ( $p=0,005$ ) d'événements CV chez les femmes ayant déclaré un antécédent de DG. Cette relation est toujours significative après ajustement pour l'âge, l'ethnie et le statut ménopausal, suggérant ainsi une relation de causalité directe du DG avec ces événements CV (ou, en tout cas, identifiant le DG comme un marqueur de risque important) (23). Cette association fut aussi démontrée par l'étude d'une grande cohorte canadienne (plus de 400.000 femmes) avec un suivi médian de 12 ans post-partum (24). Les premières hypothèses relatives à la découverte de ce lien entre DG et risque CV

évoquent des anomalies plus fréquentes du bilan lipidique, un risque accru d'hypertension artérielle et une rigidité artérielle anormalement élevée pour l'âge chez les femmes ayant présenté un DG (9).

La notion d'auto-immunité est également fréquemment liée au DG. Selon différentes études et populations étudiées, il a été rapporté une fréquence de positivité pour des auto-anticorps oscillant entre 1 et 35% des femmes ayant présenté un DG (25). Les auto-anticorps parfois détectés dans le cadre d'un DG sont identiques à ceux qui caractérisent le diabète de type 1 (DT1), à savoir : les anticorps anti-GAD («Glutamic Acid Decarboxylase»), anti ZnT8 (un nouvel auto-anticorps décrit dans le diabète autoimmun, dirigé contre le transporteur 8 du zinc), anti-IA2 (tyrosine phosphatase-like protein), AAI (anti-insuline) et ICA (anti-îlots). Une patiente avec DG (ou antécédent de DG) présentant un, et *a fortiori* plusieurs, auto-anticorps est à haut risque de développer un DT1 dans les années qui suivent le post-partum (26, 27). Il n'est pas recommandé de doser ces auto-anticorps chez toutes les femmes avec DG, mais il serait peut-être opportun de le faire chez les femmes jeunes, minces, sans antécédents familiaux de DT2, et traitées précocement avec de l'insuline, surtout si les besoins en insuline sont importants.

Le meilleur moment pour confirmer un retour normal du métabolisme glucidique en post-partum n'est pas connu, les différentes études ne s'étant pas accordées sur la période la plus adéquate pour proposer ce contrôle post-partum. Un test réalisé entre 6 et 12 semaines après l'accouchement semble néanmoins adéquat. En cas de détection éventuelle d'auto-anticorps (orientant vers le diagnostic de DT1), il apparaît opportun de réaliser ce dépistage plutôt précocement alors qu'il n'y a pas de réelle urgence à dépister un éventuel DT2. Après ce premier contrôle dans les semaines suivant l'accouchement, il est justifié de poursuivre un dépistage du diabète dans cette population à haut risque pendant plusieurs années. Les intervalles de ces dépistages et la durée exacte de la surveillance ne sont pas parfaitement établis. Néanmoins, chez ces femmes à risque très élevé de présenter un DT2, il est primordial de proposer un suivi hygiéno-diététique et de les sensibiliser sur le long terme. Actuellement, il semble d'ailleurs que le dépistage et la prise en charge du DG soient particulièrement «coût-efficace» lorsque ces femmes sont suivies après

leur accouchement et que les mesures préventives du DT2 sont appliquées (28).

Le test le plus utilisé actuellement pour dépister l'éventuelle persistance d'anomalies glucidiques (intolérance au glucose ou DT2) chez ces femmes ayant présenté un DG est l'HGPO de 2 heures (avec ingestion de 75 grammes de glucose). Les critères classiques de diagnostic du DT2 ou de l'intolérance au glucose s'appliquent dans cette indication (valeurs de glycémie à jeun et 2 heures après l'ingestion des 75 grammes de glucose). Néanmoins, il faut reconnaître qu'il est souvent difficile d'obtenir la réalisation de cette HGPO dans cette période du post-partum, principalement en raison d'une faible compliance des patientes pour qui les préoccupations principales du moment concernent davantage le nouveau-né. Ainsi, il serait peut-être préférable de cibler les femmes chez qui une HGPO doit absolument être proposée en identifiant une population à très haut risque, par exemple après contrôle d'une mesure de glycémie à jeun couplée à un dosage de l'hémoglobine glyquée (HbA<sub>1c</sub>) (29). Ainsi, les femmes avec une glycémie à jeun normale (< 100 mg/dl) et une HbA<sub>1c</sub> inférieure à 5,5% (seuil abaissé dans ce contexte) pourraient éviter l'HGPO grâce à ce pré-screening efficace (30). Enfin, des données récentes indiqueraient que l'allaitement au moins 3 mois permettrait de réduire le risque d'évoluer vers un DT2 chez les femmes avec antécédent de DG (31).

La patiente ayant présenté un DG doit également être tenue au courant du haut risque de récurrence du DG en cas de grossesse ultérieure. Ce taux varie en fonction des populations entre 30 et 85% (32), le chiffre de 40% étant fréquemment cité dans la littérature (33).

Enfin, il n'y a actuellement pas de données évidentes concernant le devenir des enfants dont la maman a présenté un DG. Le risque pour ces enfants de développer eux-mêmes un diabète n'a pas été identifié à ce jour mais, par contre, certaines études laissent entrevoir un risque accru concernant un excès pondéral futur (34).

Après l'accouchement de la patiente décrite dans la vignette, une HGPO de 2 heures avec 75 grammes de glucose peut être proposée 6 à 12 semaines en post-partum. Même en cas de contrôle glucidique normal démontré par cette HGPO (glycémie à jeun < 100 mg/dl et glycémie à 2 heures < 140 mg/dl), cette patiente aura intérêt à suivre les conseils hygiéno-diététiques afin de réduire le risque d'évoluer d'abord vers une diminution de la tolérance au glucose,

ensuite vers un DT2 franc. La réalisation d'une HGPO tous les 3 ans peut être suggérée via le suivi auprès du médecin traitant. Un contrôle annuel de la glycémie à jeun (éventuellement couplé avec un dosage d'HbA<sub>1c</sub>) est une alternative justifiable également. L'allaitement sera aussi encouragé. En cas de diagnostic d'intolérance au glucose ou de DT2, la prise en charge sera celle classiquement proposée, à savoir respect des consignes hygiéno-diététiques et prescription de metformine en première intention, si nécessaire (35).

## CONCLUSION

Les complications liées au DG sont potentiellement graves et la prévalence élevée de cette complication métabolique durant la grossesse justifie à la fois un dépistage systématique et une prise en charge adéquate en cas de découverte de cette anomalie glucidique (diagnostiquée idéalement sur les nouveaux critères IADPSG) (1). Des études récentes et de grande envergure ont validé l'importance de traiter le DG. La prise en charge est basée sur la diététique, le contrôle de la prise pondérale, la réalisation des autocontrôles glycémiques et l'insulinothérapie (voire la prescription de certains antidiabétiques oraux, dont la metformine) si indiquée. Il ressort également que l'abaissement des moyennes glycémiques, même faiblement élevées, améliore le pronostic maternel et fœtal. Il n'y a, à ce jour, pas de réel consensus concernant différents points pratiques relatifs à la stratégie de prise en charge : fréquence des autocontrôles glycémiques, moments les plus adéquats pour les réaliser, seuils glycémiques indiquant la nécessité d'introduire un traitement médicamenteux, objectifs glycémiques et suivi le plus adéquat pour les mères ayant présenté un DG ainsi que pour leurs enfants. Néanmoins, il est indispensable de proposer une prise en charge et un suivi adéquats sur base de la littérature actuelle. La réalisation d'études de grande échelle sur le plan national et international devra apporter des réponses particulièrement attendues pour uniformiser au mieux la prise en charge de cette complication relativement fréquente, et non dénuée de risques, dans le décours de la grossesse.

## BIBLIOGRAPHIE

1. J-C. Philips, A.J. Scheen.— La vignette diagnostique de l'étudiant. Diagnostic d'un diabète gestationnel. *Rev Med Liège*, 2013, **68**, 201-207.

2. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, Metzger BE, Gabbe SG, et al.— International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*, 2010, **33**, 676-682.
3. Pintiaux A, Foidart JM.— Le diabète gestationnel. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 338-343.
4. Geronoz I, Scheen AJ, Lefèbvre PJ.— Le diabète gestationnel : physiopathologie et signification pronostique pour la mère. *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 434-439.
5. Kim C, Newton K, Knopp R.— Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes : a systematic review. *Diabetes Care*, 2002, **25**, 1862-1868.
6. Landon M, Spong C, Thom E, et al.— A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med*, 2009, **361**, 1339-1348.
7. Crowther C, Hiller J, Moss J, et al.— Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial: Effect of treatment of gestational diabetes on pregnancy outcomes. *N Engl J Med*, 2005, **352**, 2477-2486.
8. Jacqueminet S, Jannot-Lamotte MF.— Therapeutic management of gestational diabetes. *Diabetes Metab*, 2010, **36**, 658-671.
9. Brewster R, Zinman B, Retnakaran R, et al.— Cardiometabolic consequences of gestational diabetes. *J Am Coll Cardiol*, 2013, **13**, S0735-1097.
10. Barakat R, Pelaez M, Lopez C, et al.— Exercise during pregnancy and gestational diabetes-related adverse effects: a randomised controlled trial. *Br J Sports Med*, 2013, **47**, 630-636.
11. Rowan J, Hague W, Gao W, et al.— Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med*, 2008, **358**, 2003-2015.
12. Moore L, Clokey D, Rappaport V, et al.— Metformin compared with glyburide in gestational diabetes : a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*, 2010, **115**, 55-59.
13. Tempe A, Mayanglambam.— Glyburide as treatment option for gestational diabetes mellitus. *J Obstet Gynaecol Res*, 2013, **39**, 1147-1152.
14. Refuerzo J.— Oral hypoglycemic agents in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2011, **38**, 227-234.
15. Pantalone K, Faiman C, Olansky L.— Insulin glargine use during pregnancy. *Endocr Prat*, 2011, **17**, 448-455.
16. Tortolone E, Di Cianni G, Mannino D, et al.— Insulin analogs and pregnancy : an update. *Acta Diabetol*, 2009, **46**, 163-172.
17. Ben-Harousch A, Yögev Y, Chen R, et al.— The postprandial glucose profile in the diabetic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 2004, **191**, 576-581.
18. Sacks D, Hadden D, Maresh M, et al.— Frequency of gestational diabetes mellitus at collaborating centers based on IADPSG consensus panel-recommended criteria : the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *Diabetes Care*, 2012, **35**, 526-528.
19. Lee A, Hiscock R, Wein P, et al.— Gestational diabetes mellitus : clinical predictors and long-term risk of developing type 2 diabetes : a retrospective cohort study using survival analysis. *Diabetes Care*, 2007, **30**, 878-883.
20. Feig D, Zinman B, Wang X, et al.— Risk of development of diabetes mellitus after diagnosis of gestational diabetes. *CMAJ*, 2008, **179**, 229-234.
21. Alberti K, Zimmet P, Shaw J.— The metabolic syndrome - a new worldwide definition. *Lancet*, 2005, **366**, 1059-1062.
22. Retnakaran R, Connelly P, Sermer M, et al.— Glucose intolerance in pregnancy and postpartum risk of metabolic syndrome in young women. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, **95**, 670-677.
23. Carr D, Utzschneider K, Hull R, et al.— Gestational diabetes mellitus increases the risk of cardiovascular disease in woman with a family history of type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2006, **29**, 2078-2083.
24. Retnakaran R, Shah B.— Mild glucose intolerance in pregnancy and risk of cardiovascular disease : a population-based cohort study. *CMAJ*, 2009, **181**, 371-376.
25. Lapolla A, Dalfrà M, Fedele D.— Diabetes related autoimmunity in gestational diabetes mellitus : is it important? *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2009, **19**, 674-682.
26. Järvelä I, Juutinen J, Koskela P, et al.— Gestational diabetes identifies women at risk for permanent type 1 and type 2 diabetes in fertile age : predictive role of autoantibodies. *Diabetes Care*, 2006, **29**, 607-612.
27. Löbner K, Knopff A, Baumgarten A, et al.— Predictors of postpartum diabetes in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes*, 2006, **55**, 792-797.
28. Werner E, Pettker C, Zucherwise L, et al.— Screening for gestational diabetes mellitus : are the criteria proposed by the international association of diabetes and pregnancy study groups cost-effective ? *Diabetes Care*, 2012, **35**, 529-535.
29. Katreddy M, Pappachan J, Taylor S, et al.— Hemoglobin A1c in early postpartum screening of women with gestational diabetes. *World J Diabetes*, 2013, **4**, 76-81.
30. Megia A, Näf S, Herranz L, et al.— The usefulness of HbA1c in postpartum reclassification of gestational diabetes. *BJOG*, 2012, **119**, 891-894.
31. Ziegler A, Wallner M, Kaiser I, et al.— Long-term protective effect of lactation on the development of type 2 diabetes in women with recent gestational diabetes mellitus. *Diabetes*, 2012, **61**, 3167-3171.
32. Kim C, Berger D, Chamany S.— Recurrence of gestational diabetes mellitus; a systematic review. *Diabetes Care*, 2007, **30**, 1314-1319.
33. Khambalia A, Ford J, Nassar N, et al.— Occurrence et recurrence of diabetes in pregnancy. *Diabet Med*, 2013, **30**, 452-456.
34. Crume T, Ogden L, Dabalea D.— The impact of in utero exposure to diabetes on childhood body mass index growth trajectories : the EPOCH study. *J Pediatr*, 2011, **158**, 941-946.
35. Scheen AJ, Mathieu C.— Recommandations 2012 en diabétologie. Prise en charge de l'hyperglycémie dans le diabète de type 2 : une approche centrée sur le patient. *Rev Med Liège*, 2012, **67**, 623-631.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr J.C. Philips, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Liège.  
Email : jophilips@chu.ulg.ac.be