

Anne Vambergue

Pôle d'Endocrinologie
et de Diabétologie
Hôpital Claude Huriez
CHRU de Lille
Rue Polonovski
59037 LILLE Cedex
E-mail :
anne.vambergue@
chru-lille.fr

Mots clés :
grossesse,
macrosomie,
diabète gestationnel.

Le diabète gestationnel

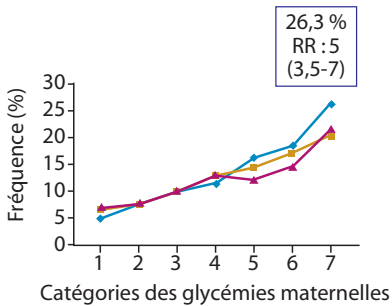
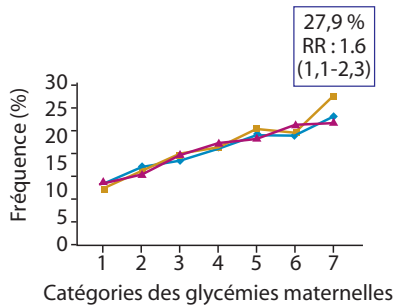
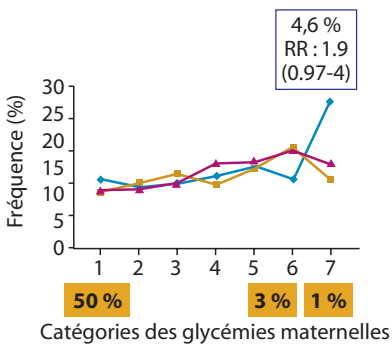
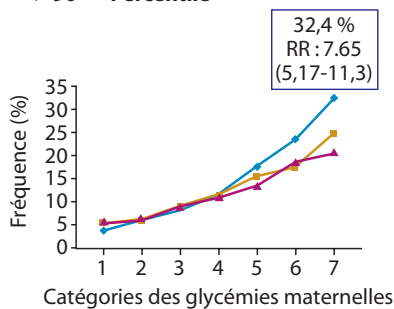
La problématique du diabète gestationnel (DG) reste actuellement au cœur des débats pour diverses raisons. En effet, nous n'avions jusqu'à ce jour pas de consensus quant aux modalités de dépistage et de diagnostic. Ceci expliquait des modalités de dépistage et de diagnostic extrêmement hétérogènes, que ce soit sur le plan international ou en France. Il convient de rappeler sur le plan historique que c'est dans les années 1950, qu'O' Sullivan suivit pendant 8 ans l'incidence du diabète de type 2 (DT2) chez des femmes ayant eu une anomalie de la tolérance au glucose au cours de la grossesse et proposa, à partir de cette cohorte, les critères diagnostiques du DG. Ces critères ont été déterminés non pas en fonction de la morbidité materno-fœtale à court terme associée au DG mais en fonction du risque ultérieur de DT2 [1].

Nous attendions beaucoup de l'*HAP0 study* qui avait pour objectif de déterminer un seuil à partir duquel des complications materno-fœtales étaient associées au DG, ce qui devait permettre de définir rapidement un consensus. Cette étude a montré une corrélation linéaire et positive entre l'hyperglycémie maternelle et les complications périnatales [2]. Un consensus international sur les modalités de dépistage et les critères diagnostiques du DG a été récemment proposé par un groupe d'experts internationaux (IADPSG) [3]. Après cette publication, des recommandations françaises ont été émises récemment par la Société Francophone du Diabète (SFD), le Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français (CNGOF) et la Société de Périnatalogie et de Néonatalogie.

Par ailleurs, les données récentes de la littérature ont confirmé le bénéfice de la prise en charge intensive sur le plan diabétologique, au moins en ce qui concerne certaines morbidités materno-fœtales à court terme [4]. Un bénéfice thérapeutique a également été démontré dans les formes d'hyperglycémie modérée, ce qui permet d'insister à nouveau sur la nécessité d'une prise en charge intensive de ces femmes au cours de la grossesse, dans le but de réduire la morbidité materno-fœtale [5]. En revanche, même si nous savons que le risque à long terme pour la mère est de développer rapidement un DT2 en l'absence de mesure préventive au décours de l'accouchement, le bénéfice du traitement au cours de la grossesse n'a pas été sur le devenir ultérieur.

Définition du diabète gestationnel

En l'absence de nouvelle définition dans les recommandations de 2007, la définition qui est actuellement retenue pour le DG est celle qui a été proposée lors de la 4^{ème} Conférence Internationale du Diabète Gestationnel mais également celle qui est définie par l'OMS. Il s'agit d'un trouble de la tolérance au glucose conduisant à une hyperglycémie de sévérité variable, survenu ou reconnu pour la première fois pendant la grossesse. Cette définition ne tient pas compte du traitement nécessaire et de l'évolution dans le post-partum. En réalité, cette définition recouvre plusieurs entités :
- une anomalie de la tolérance glucidique

A. Poids de naissance > 90^{ème} Percentile**B. Césariennes primaires****C. Hypoglycémies néonatales****D. Peptide C au cordon > 90^{ème} Percentile**

du Nord (de 0,6 à 3,6 %), plus élevées dans des populations comme l'Italie, où la prévalence se situe à un taux sensiblement identique à celui de la France, autour de 6 %.

En France, nous disposons de peu de données en terme de prévalence. Le registre AUDIPOG, qui concerne l'ensemble du territoire métropolitain, rapporte des prévalences de 3,8 % en 2004 et 4,5 % en 2005. Il est important de préciser que dans cette étude nous ne savons pas si le dépistage était systématique ou sur facteurs de risque, ni quels étaient les critères diagnostiques [8]. L'étude DIAGEST (région Nord/Pas-de-Calais) avait montré que la prévalence du DG était de 6,1 % en 1992 (dépistage systématique, critères de Carpenter et Coustan).

On ne dispose pas de donnée française de l'évolution de la prévalence du DG au cours du temps. Cependant, la tendance des études publiées, notamment en Amérique du Nord ou en Australie, va vers une augmentation de la prévalence, essentiellement expliquée par l'augmentation de la prévalence de l'obésité dans des populations de femmes de plus en plus jeunes.

Figure 1. Relation entre glycémie maternelle et morbidité materno-fœtale dans l'étude HAPO [2].

qui est réellement apparue au cours de la grossesse, généralement en seconde partie, et disparaissant au moins temporairement en post-partum, - un authentique diabète, le plus souvent de type 2, mais qui peut également être de type 1, pré-existant à la grossesse et découvert à l'occasion de celle-ci. Ce diabète est révélé par les modifications métaboliques induites par la gestation et il persistera après l'accouchement.

La première situation est bien sûr la plus fréquente et c'est à cette définition que l'on se réfère lorsque l'on parle de DG. La seconde situation entre dans le cadre d'un DG d'après la définition classique mais correspond en fait à un authentique diabète, le plus souvent de type 2, méconnu avant la grossesse.

Vers une augmentation de la prévalence du diabète gestationnel

Les données de prévalence sont très variables dans la littérature en raison de l'absence de consensus quant aux critères de dépistage et de diagnostic. La prévalence du DG est le plus souvent comprise entre 2 et 6 %, parfois beaucoup plus élevée, pouvant aller jusqu'à 22 % dans des populations très particulières (Inde, Sardaigne, Proche-Orient) [6]. Aux Etats-Unis, la prévalence du DG chez les caucasiennes se situe autour de 3,8 %, plus élevée chez les amérindiennes (5,1 %) et dans les populations d'origine asiatique (6,3 %) [7].

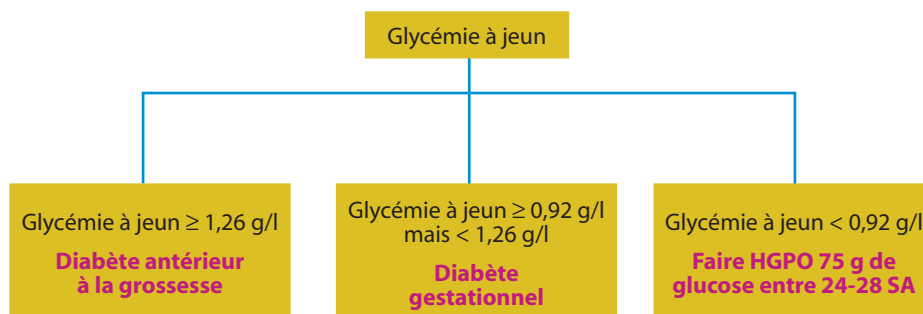
En Europe, les prévalences sont très variables, plutôt basses en Europe

Modalités de dépistage et de diagnostic du diabète gestationnel

L'HAPO study initiée en 2002 avait comme objectif de déterminer le seuil glycémique qui serait associé aux complications materno-fœtales du DG. Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique, internationale (9 pays, 15 centres), ayant permis de recruter 28 562 patientes. Le dépistage consistait en une hyperglycémie provoquée par voie orale avec 75 g de glucose entre 24 et 32 semaines d'aménorrhée, la réalisation d'une glycémie à jeun et la réalisation d'une glycémie à 1 heure et à 2 heures post-charge. Les patientes dont la glycémie à jeun étaient supérieures à 1,05 g/l ou dont la glycémie à 2 heures post-charge était supérieure à 2 g/l étaient considérées comme ayant un DG et bénéficiaient d'une prise en charge thérapeutique. Les principaux

Tableau 1. Seuils glycémiques proposés par l'International Association of Diabetes Pregnancy Study Group pour le diagnostic du DG [2].

Seuil glycémique avant et après charge orale de 75 g de glucose		
Glycémie à jeun	≥ 0,92 g/l	≥ 5,1 mmol/l
et/ou glycémie à 1 heure	≥ 1,80 g/l	≥ 10,0 mmol/l
et/ou glycémie à 2 heures	≥ 1,53 g/l	≥ 8,5 mmol/l

**Tableau 2. Modalités de dépistage du DG à proposer dès la première consultation prénatale en cas de facteurs de risque.**

critères de jugement étaient la césarienne, la macrosomie fœtale définie par un poids de naissance supérieur au 90^{ème} percentile pour l'âge gestationnel, l'hypoglycémie clinique et l'hyper-insulinisme fœtal déterminé par le peptide-C au cordon au-dessus du 90^{ème} percentile. Les critères secondaires étaient l'accouchement prématuré avant 37 semaines, la dystocie des épaules ou un traumatisme à la naissance ainsi qu'un séjour en réanimation néonatale, une hyperbilirubinémie ou une pré-éclampsie [2]. Cette étude a montré l'association entre la glycémie à jeun et les critères principaux, sauf l'hypoglycémie néonatale, mais aussi que les critères secondaires, hormis le séjour en réanimation et l'hyperbilirubinémie. Les glycémies post-charge à 1 heure et à 2 heures étaient indépendamment associées à tous les critères principaux et secondaires. L'étude mettait en évidence, également, une relation linéaire entre les glycémies à jeun à 1 heure et 2 heures post-charge et les plis cutanés au-dessus du 90^{ème} percentile.

Enfin, les facteurs indépendants associés à la pré-éclampsie étaient l'élévation du C-peptide, l'Index de Masse Corporelle, les glycémies à jeun à 1 heure et à 2 heures.

En conclusion, cette étude a montré qu'il existait une relation continue et linéaire entre la morbidité materno-fœtale et les niveaux glycémiques (Figure 1), ce qui explique qu'il a été difficile de définir des seuils de glycémie permettant le diagnostic de DG.

Un consensus a donc été proposé par l'International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) [3]. Les critères retenus pour déterminer les seuils diagnostiques de DG étaient un poids de naissance supérieur au 90^{ème} percentile pour l'âge gestationnel, un peptide-C au cordon supérieur au 90^{ème} percentile ainsi qu'un pourcentage de masse grasse du nouveau-né supérieur au 90^{ème} percentile. La valeur prédéfinie pour l'odds ratio (OR) devait correspondre à un seuil relatif de sur-risque de 75 % (OR = 1,75) par rapport à la référence, et c'est à partir de ces données qu'ont été déterminées les valeurs seuils permettant le diagnostic (Tableau 1).

Une valeur anormale sur les 3 mesures suffit pour poser le diagnostic de DG. Après analyse de ces travaux, il apparaît clairement qu'avec ces nouveaux critères, on constatera une augmentation de la prévalence du DG, qui devrait se situer autour de 17,8 % puisque, dans la cohorte HAPO, la

glycémie à jeun seule identifie 8,3 % de la cohorte avec un DG, la glycémie à 1 heure 5,7 % de DG en plus. La mesure de la glycémie à 2 heures identifie 2,1 % de femmes ayant un DG.

En France, le CNGOF ainsi que la SFD ont considéré que l'on pouvait utiliser comme critères diagnostiques du DG les critères proposés par l'IADPSG.

Il est également important de préciser qu'en début de grossesse l'IADPSG a proposé de retenir comme seuil pour le diagnostic de DG la valeur de glycémie à jeun de 0,92 g/l. Il a été convenu d'appliquer ces critères en France. L'ensemble de ces recommandations est proposé dans le tableau 2.

Faut-il faire un dépistage universel ou un dépistage ciblé sur les facteurs de risque ?

On dispose, dans la littérature, d'arguments en faveur du dépistage du DG : augmentation de la morbidité materno-fœtale en relation avec l'hyperglycémie, efficacité d'une prise en charge thérapeutique pour la réduction des complications. Il est donc actuellement recommandé de rechercher un DG chez les patientes qui ont au moins 1 facteur de risque suivant :

- âge supérieur ou égal à 35 ans,
- IMC supérieur ou égal à 25 kg/m²,
- antécédent de DG
- antécédent de macrosomie,
- antécédent de diabète chez un ou plusieurs apparentés au 1^{er} degré.

Par contre, en l'absence de facteurs de risque, il n'est pas encore démontré qu'il y a un bénéfice, notamment et surtout un rapport coût/efficacité favorable du dépistage. Ceci peut être nuancé par le fait que, dans certaines régions, certaines populations ont des facteurs de risque très importants, comme le surpoids ou l'obésité, ce qui explique que le dépistage concerne un nombre important de femmes. Par ailleurs, il faut prendre en compte le fait qu'avec les nouveaux critères diagnostiques la prévalence de patientes avec DG augmentera et qu'il conviendra de proposer à toutes ces femmes une prise en charge thérapeutique.

Quand et comment dépister le diabète gestationnel ?

Actuellement, la difficulté reste le diagnostic du DT2 méconnu et on estime à 30 % le taux de diabète de type 2 méconnu [9] et à 15 % la proportion de DG qui ne sont en fait que des DT2 méconnus [10]. Il est actuellement clairement admis qu'il convient, en cas de facteurs de risque, de rechercher un DT2 dès la 1^{ère} consultation. Ce dépistage sera fait par la réalisation d'une glycémie à jeun. Le groupe d'experts IADPSG a proposé de retenir comme valeur seuil, la valeur de 0,92 g/l, proposition qui a été admise par la SFD et le CNGOF lors de la rédaction des recommandations récentes.

Si la glycémie à jeun est < 0,92 g/l à la première consultation, il convient de faire le dépistage entre 24 et 28 semaines par la réalisation d'une hyperglycémie provoquée par voie orale avec 75 g de glucose et mesure d'une glycémie à jeun, à 1 heure et à 2 heures.

Y a-t-il un bénéfice à traiter de façon intensive le diabète gestationnel ?

Les publications récentes ont confirmé que la nécessité de traiter le DG et même les formes modérées ne paraît plus faire de doute. En effet, les risques de complications materno-fœtales semblent justifier une prise en charge spécifique associant des mesures pour obtenir une normo-glycémie ainsi qu'une surveillance obstétricale particulière. Macrosomie, dystocie des épaules et traumatismes fœtaux, troubles métaboliques, détresse respiratoire sont les complications obstétricales les plus fréquentes et la césarienne est par conséquent souvent nécessaire, sans compter les effets à long terme qui ne sont pas non plus négligeables, avec une incidence accrue de diabète pour la mère et un risque de surpoids ou d'obésité pour l'enfant.

Pourtant, les bienfaits du dépistage et du traitement font, depuis quelque temps, l'objet de controverses. Bien que les conséquences d'un DG insuffisamment traité soient évidentes [11], il n'y a pas précisément de consensus sur

les objectifs métaboliques permettant de contrôler le DG. En 2005, 2 études de cohortes randomisées contrôlées ont démontré que l'absence de traitement, ou un traitement insuffisant du DG, était associé à une augmentation de morbidité périnatale. En effet, l'étude ACHOIS publiée en 2005 est la principale étude d'intervention dans le cadre du DG. Il s'agit d'une étude australienne, multicentrique, randomisée, dont le but était d'évaluer l'efficacité d'une prise en charge associant diététique, auto-surveillance glycémique et insulinothérapie chez des femmes ayant eu un DG. Le principal critère d'évaluation était un critère composite associant les décès néonataux, les événements liés à la morbidité néonatale (dystocie des épaules, fractures osseuses et paralysies nerveuses), définissant les « complications périnatales graves ». Une diminution significative du taux de « complications périnatales graves » a été observée dans le groupe « intervention » comparativement au groupe « observation » (1 % versus 4 %, RR ajusté 0,33 [0,14-0,75] p = 0,01) [4]. Cette étude a démontré le bénéfice de traiter de façon intensive les femmes avec un DG selon les recommandations qui étaient précisées dans ce travail puisque les complications sont 2 à 4 fois plus fréquentes chez les femmes non traitées. En effet, il est admis que les complications métaboliques fœtales sont directement liées à l'hyper-insulinisme fœtal, qui est lui-même dépendant du degré de contrôle métabolique maternel. Les résultats de cette étude apportent des éléments de réponse mais ne permettent pas de préciser le niveau d'hyperglycémie pour lequel une intervention est bénéfique ni les objectifs glycémiques à atteindre.

Enfin, de façon très récente, Landon *et al.* [5] ont évalué l'intérêt de la prise en charge des formes modérées de DG sur la morbidité materno-fœtale. Il s'agit d'une étude multicentrique, randomisée, de 958 femmes vues entre 24 et 31 semaines de gestation, ayant une glycémie à jeun inférieure à 0,95 g/l mais un résultat anormal lors du test de tolérance au glucose. Les patientes étaient randomisées soit dans le groupe « traitement » (n = 458), soit dans le groupe « contrôle » (n = 473). Le groupe « contrôle » a été suivi de façon

habituelle, alors que le groupe « traitement » a eu une prise en charge diététique associée à une auto-surveillance glycémique et à une insulinothérapie si besoin. Le critère de jugement principal choisi était un critère composite regroupant la prématurité, la mortalité périnatale et les complications néonatales incluant l'hyper-bilirubinémie, l'hy-poglycémie, l'hyper-insulinémie et les traumatismes obstétricaux. Cette étude n'a pas pu montrer de différence significative entre les 2 groupes en ce qui concerne le critère composite. Par contre, on observe une diminution du poids de naissance, de la macrosomie définie par un poids de naissance de plus de 4 kg, de la graisse néonatale, de la dystocie des épaules ainsi que du taux de césarienne. La prise en charge des formes modérées était également associée à une réduction de la pré-éclampsie et de l'HTA gravidique. Il convient de noter que la prise de poids a été moins importante dans le groupe « traitement » que dans le groupe « contrôle » (2,8 ± 4,5 kg versus 5,0 ± 3,3 kg ; p<0,001) [5].

Ces essais, qui ont été comparés à un groupe « intervention diététique », « auto-surveillance glycémique » et si besoin « insulinothérapie » à un groupe « contrôle » ne recevant qu'une prise en charge standard sont en faveur d'un traitement intensif du DG, même dans les formes modérées, tout au moins en ce qui concerne les complications materno-fœtales à court terme.

Enfin, de façon très récente, une méta-analyse a précisé que le traitement intensif réduisait l'incidence de certaines complications, notamment la dystocie des épaules, et réduisait de manière significative le risque de pré-éclampsie et de macrosomie [12]. En revanche, il n'est, à ce jour, pas possible de conclure, à partir de ces essais, à un effet du traitement sur la prématurité, sur l'incidence des décès néonataux ou sur les complications à long terme. Il faut néanmoins préciser que les effets bénéfiques du traitement ont été démontrés par des essais dans lesquels le dépistage était fait en 2 temps : test de O'Sullivan d'abord, suivi en cas de positivité d'une hyperglycémie provoquée par voie orale avec 75 ou 100 g de glucose.

Quelles sont les modalités de prise en charge diabétologique à proposer ?

Quelles mesures hygiéno-diétiques faut-il proposer ?

En terme d'objectif glycémique, il est recommandé au cours du DG d'obtenir une glycémie préprandiale < 0,95 g/l et une glycémie 2h post prandiale < 1,20 g/l [13]

La prise en charge optimale sur le plan nutritionnel est celle qui permet d'assurer les besoins nutritionnels nécessaires à la grossesse et qui permet de maintenir l'euglycémie tout au long de la gestation. Il faut également insister sur la nécessité d'avoir une diététique permettant de limiter les excursions postprandiales qui ont été associées à la macrosomie et aux traumatismes néonataux [14]. Il n'y a, à ce jour, pas de véritable consensus quant à la prise en charge nutritionnelle au cours du DG. Il convient de réduire le gain de poids, d'obtenir une euglycémie et d'éviter la cétonémie. Bien qu'il n'y ait pas d'essais cliniques évaluant la meilleure stratégie sur le plan nutritionnel, que ce soit pour les DG avec ou sans surpoids, proposer 30 kcal/kg de poids chez une patiente de poids normal, 24 kcal/kg en cas de surpoids et 12 kcal/kg en cas d'obésité morbide semble permettre d'atteindre ces objectifs. *L'American Diabetes Association* préconise une diététique avec 55 % d'hydrates de carbone dont 12,5 % au petit déjeuner, 28 % aux autres repas en plus des 3 collations. Ceci est basé sur le lien direct entre la réponse glycémique postprandiale et le contenu en hydrates de carbone [15].

L'exercice physique peut également avoir sa place dans la prise en charge. Une activité d'au moins 30 minutes par jour est recommandée. Les femmes les plus actives physiquement présentent moins d'incidence de DG et la prévention du DG concourt à réduire l'incidence de l'obésité et du diabète de type 2, et ce, autant chez la mère que chez l'enfant. Il y a cependant peu d'études sur l'aptitude de l'activité physique à

retarder ou prévenir le DG chez des femmes à risque et il n'y a pas assez d'études sur les programmes d'activité physique visant à améliorer le contrôle métabolique chez des femmes présentant un DG [16].

Modalités pratiques de l'insulinothérapie

Malgré une diététique bien conduite, un certain nombre de femmes auront besoin d'une insulinothérapie pour atteindre les objectifs. L'insulinothérapie doit permettre le contrôle à la fois des glycémies pré et postprandiales, ce qui nous incite à utiliser les différents types d'insulines, à savoir analogues d'action rapide et insulines lentes.

Comparativement aux insulines rapides, l'insuline lispro réduit l'HbA1c au cours du DG et améliore le pic postprandial, sans qu'il y ait de passage placentaire [17]. Les études avec l'aspart ont été faites chez des diabétiques de type 1 en cours de grossesse permettant d'améliorer le contrôle postprandial et de réduire les hypoglycémies nocturnes [18]. Deux études avec des effectifs réduits ont montré que l'aspart permettait de réduire l'hyperglycémie post prandiale au cours du DG avec une sécurité d'emploi [17].

En ce qui concerne les analogues d'action lente, on dispose, à ce jour, de très peu d'études dans la population DG montrant qu'ils permettent un meilleur contrôle des glycémies postprandiales. Néanmoins il convient de rappeler que nous n'avons pas l'AMM pour l'utilisation de ces analogues d'action longue au cours de la grossesse. L'étude utilisant la levemir est en cours chez des diabétiques de type 1. En ce qui concerne la glargine, nous avons, à ce jour, essentiellement des études observationnelles montrant un bénéfice métabolique avec, semble-t-il, une sécurité d'emploi [19]. Une étude récente a confirmé l'absence de passage placentaire aux doses thérapeutiques utilisées en pratique clinique [20]. Cependant, les données actuelles ne sont pas suffisantes pour une utilisation en routine des analogues lents de l'insuline.

Y a-t-il une place pour les antidiabétiques oraux au cours du DG ?

Plusieurs études récentes ont montré une bonne efficacité des antidiabétiques oraux sur l'hyperglycémie dans le DG. De plus, nous savons que ces thérapeutiques sont bien acceptées par les patientes, plus facilement gérables que l'insulinothérapie, ce qui pourrait avoir comme conséquence une réduction du coût de la prise en charge.

Le glyburide est le sulfamide hypoglycémiant qui a été le plus étudié. Langer et al., dans un essai randomisé contrôlé, avec 404 DG nécessitant une insulinothérapie, a comparé le glyburide à l'insulinothérapie. L'atteinte des objectifs glycémiques et les complications périnatales étaient comparables dans les 2 groupes. Ce travail a permis de conclure que le glyburide pourrait être une alternative à l'insuline au cours du DG [21]. D'autres études ont rapporté des résultats similaires. Néanmoins, il faut préciser que beaucoup de ces études n'ont pas les effectifs suffisants. Dans une méta-analyse récente, Nicholson et al. ont comparé les essais avec insulinothérapie, glyburide ou metformine. Il n'a pas été mis en évidence de différences, en terme de poids de naissance des enfants ou de malformations congénitales. Par contre, le taux d'hypoglycémie est, bien sûr, moindre dans le groupe metformine *versus* insuline. Cependant il convient d'insister sur le fait que les méthodologies de dépistage et de diagnostic du DG sont différentes dans ces études [22].

Les facteurs de risque pour un échec du glyburide sont : un diagnostic de DG avant 25 SA, la nécessité d'un traitement médicamenteux précoce, une glycémie post-charge supérieure à 2 g/l, une glycémie à jeun supérieure à 1,15 g/l. La macrosomie semble plus fréquente dans le groupe glyburide, même si le seuil de significativité n'est pas atteint.

La metformine est l'insulinosensibilisateur le plus ancien. Il passe la barrière placentaire sans que des effets tératogènes n'aient été signalés. La clairance de la metformine étant inchangée, les doses ne doivent pas être ajustées pendant la

grossesse. Une étude prospective randomisée a été réalisée chez 750 femmes avec DG nécessitant une insulinothérapie et a comparé metformine et insuline. Les doses de metformine ont varié de 500 à 2500 mg et ont été adaptées à la glycémie. Il a été nécessaire d'y associer une insulinothérapie dans 46 % des cas. Dans cette étude, les complications majeures, évaluées sur un critère composite (hypoglycémies néonatales, détresse respiratoire, hyperbilirubinémie, traumatisme à la naissance, prématurité et score d'Apgar faible) sont comparables dans les deux groupes. La prise de poids des patientes sous metformine est moindre que sous insuline avec, bien sûr, une meilleure acceptabilité par les patientes [23].

Malgré les résultats de ces études, le traitement par antidiabétiques oraux ne fait pas à ce jour partie du traitement habituel du DG. Ils n'ont pas l'AMM pendant la grossesse et ne sont pas recommandés. Il y a nécessité d'avoir des études prospectives randomisées avec des effectifs suffisants et évaluant le devenir à long terme notamment chez les enfants issus de ces grossesses. Il reste, néanmoins, un traitement séduisant et pourrait être évalué dans le DG modéré en tenant compte des facteurs d'échec cités précédemment. La plus faible prise de poids et le retour à un poids préconceptionnel dans l'étude évaluant la metformine peuvent être un argument important dans le risque d'apparition d'un diabète de type 2 après un DG, nettement corrélé au poids des patientes au décours de l'accouchement.

Quelles sont les modalités de prise en charge obstétricale ?

Comme cela est précisé précédemment, les modalités de dépistage et les critères diagnostiques ont été récemment établis par un consensus international. En revanche, on ne dispose que de peu de données relatives à la prise en charge obstétricale. En effet, les modalités de prise en charge obstétricale restent à ce jour controversées faute d'étude à niveau de preuves élevé. Nous savons que la prise en charge obstétricale va dépendre de plusieurs facteurs, notamment du terme de diagnostic ou de

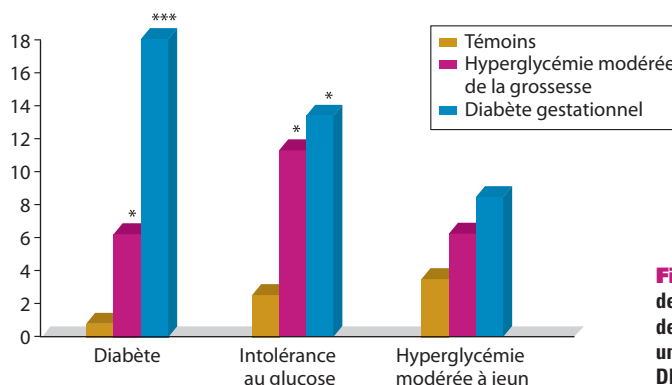


Figure 2. Prévalence de DT2 à 6 ans chez des femmes ayant eu un DG dans l'étude DIAGEST 2 [25].

dépistage du DG et surtout de la possibilité d'un DT2 méconnu découvert pendant la grossesse, du traitement de ce DG (équilibre sous diététique seule ou insulinothérapie), mais surtout de l'existence de facteurs de risque additionnels associés ou non au DG, ou de l'obésité qui peut être associée à un risque accru de DT2 méconnu, d'hypertension artérielle, de malformation congénitale ou de mortalité *in utero*.

En cas de DG bien équilibré sous diététique ou sous insuline et sans retentissement fœtal, il convient de proposer une prise en charge identique à celle d'une grossesse normale. En cas de déséquilibre glycémique ou avec retentissement fœtal il est recommandé de discuter des modalités et de la voie de l'accouchement avec l'équipe obstétricale.

Devenir à long terme après un diabète gestationnel

On dispose actuellement de suffisamment d'études dans la littérature ayant montré que le DG expose à un risque accru de DT2. Une revue systématique avec méta-analyse a été publiée récemment par Bellamy et al [24]. Les critères d'inclusion étaient les suivants: étude rétrospective ou prospective avec groupe témoin et excluant les patientes connues DT1 ou DT2, testées au moins 6 semaines post-partum. Vingt études de cohorte ont été retenues dans cette méta-analyse. Parmi les 675 455 femmes suivies, 10 859 ont présenté un DT2. Ces populations étaient majoritairement caucasiennes. Les ajustements ont porté sur l'ethnie, l'âge, l'IMC, la

durée de suivi. Le risque relatif de DT2 était de 7,43 (IC 95 % [4,79-11,51]). Le risque moins de 5 ans après un DG était de 4,69 ; au-delà de 5 ans de 9,34 [24].

L'étude DIAGEST 2 réalisée dans la région Nord Pas de Calais est une étude prospective de suivi de femmes caucasiennes ayant fait un DG ou une hyperglycémie modérée de la grossesse. Après un suivi de 6,75 années (taux de suivi: 70,7 %), 39,9 % des patientes DG ont un trouble de la tolérance glycémique (DT2 : 18 %, intolérance: 13,4 % et hyperglycémie modérée à jeun : 8,5 %) *versus* 6,3% (0,9 %, 2,1 % et 3,6 % respectivement) (Figure 2) [25].

Un syndrome métabolique ou certains de ses éléments sont également plus souvent retrouvés après un DG [26]. La fréquence de survenue de maladies cardiovasculaires est aussi augmentée [27, 28].

Le DT2 peut apparaître rapidement dans le post-partum mais le surrisque est durable, au moins 25 ans. La fréquence du DT1 ne semble pas plus élevée ; cependant, le DG peut en être le révélateur.

Le dépistage du DT2 est donc recommandé lors de la consultation postnatale, avant une nouvelle consultation postnatale puis tous les un à trois ans, selon les facteurs de risque. L'allaitement et la contraception ne justifient pas de différer les tests. Le dépistage peut être réalisé par la glycémie à jeun ou l'HGPO. En effet, nous savons que la sensibilité de la glycémie à jeun est inférieure à celle de l'HGPO pour le diagnostic de DT2. Le dosage de l'HbA1c n'est actuellement pas recommandé en France bien que plus simple.

Le DG doit être considéré comme un marqueur de risque du DT2. Ceci doit nous inciter à proposer des stratégies d'intervention qui seront bénéfiques pour ces femmes mais également pour ces enfants. Ceci rentre exactement dans notre mission de prévention du diabète. La population de femmes ayant fait un DG est finalement la seule population dont on a bien identifié le risque de DT2 à long terme. Les études de prévention du DT2 sont efficaces. Il convient de déterminer comment ces mesures peuvent être appliquées à cette population alors que l'enfant est là bien portant et que la notion de risque n'est pas un facteur de motivation. L'étude DIAGEST 3, programme de prévention pendant 3 ans par la diététique et l'activité physique dans une population ayant eu un DG, est en cours d'analyse et devrait pouvoir, au moins partiellement, répondre à ces questions.

Conclusion

Continuer à s'intéresser à cette population de femmes ayant un DG avant et après la grossesse est une de nos missions de diabétologie. Il est fondamental de repérer les patientes avec DT2 méconnu

dès le début de la grossesse en raison du pronostic materno-fœtal associé et plus particulièrement du risque de malformations congénitales qui reste élevé dans cette population.

Même reste nécessaire de revoir nos critères de dépistage et de diagnostic suite à la publication des recommandations, il faut poursuivre les études sur le plan thérapeutique, notamment dans certains domaines comme la diététique, l'exercice physique et les autres alternatives thérapeutiques. De plus, nous sommes à ce jour confrontés à la prise en charge de l'obésité au cours de la grossesse et nous savons qu'obésité et hyperglycémie sont intimement liées. La grossesse chez la femme obèse non diabétique est associée également à une morbidité materno-fœtale importante justifiant de déterminer les modalités de prise en charge de ces femmes, à la fois sur le plan métabolique, nutritionnel et obstétrical. Ces deux pathologies doivent nous inciter à poursuivre et à intensifier notre collaboration avec les équipes obstétricales.

Références

1. O'Sullivan JB, Diabetes 1964 ; 13:278.
2. HAPO Study Cooperative Research Group, N Engl J Med 2008 ; 358:1991.
3. Weinert LS, for International Association of Diabetes And Pregnancy Study Groups Recommendations On the Diagnosis And Classification Of hyperglycemia In Pregnancy, Diabetes Care 2010 ; 33:e97.
4. Crowther C et al, N Engl J Med 2005 ; 352:2477.
5. Landon MB et al, N Engl J Med 2009 ; 361:1339.
6. Murgia C et al, Diabetes Care 2006 ; 29:1713.
7. Chu SY et al, Prev Med 2009 ; 49:265.
8. Vendittelli F et al, Gynecol Obstet Fertil 2008 ; 36:1091.
9. Cundy T et al, Diabet. Med 2000 ; 17:33.
10. Schaefer-Graf UM et al, Am J Obstet Gynecol 2002 ; 186:751.
11. Langer O et al, Am J Obstet Gynecol 2005 ; 192:989.
12. Horvath K et al, Br Med J 2010 ; 340:c1395.
13. Metzger BE et al, Diabetes Care 2007 ; 30:S25.
14. Gonzales-Quintero VH et al, Diabetes Care 2007 ; 30:457.
15. Jovanovic L, Drugs 2004 ; 64:1401.
16. Weissgerber TL et al, Appl Physiol Nutr Metab 2006 ; 31:661.
17. Torlone E et al, Acta Diabetol 2009 ; 46:163.
18. Hod M et al, Am J Obstet Gynecol 2008 ; 198:186.
19. Negrato CA et al, Diabetes Res Clin Pract 2010 ; 89:46.
20. Pollex EK et al, Diabetes Care 2010 ; 33:29.
21. Langer O et al, N Engl J Med 2000 ; 343:1134.
22. Nicholson W et al, Obstet Gynecol 2009 ; 113:193.
23. Rowan JA et al, N Engl J Med 2008 ; 358:2003.
24. Bellamy L et al, Lancet 2009 ; 373:1773.
25. Vambergue A et al, Diab Med 2008 ; 25:58.
26. Di Cianni et al, Metab Res Rev 2007 ; 23:135.
27. Shah BR et al, Diabetes Care 2008 ; 31:1668.
28. Retnakaran R et al, CMAJ 2009 ; 181:371.