

## I Le dossier – Néonatalogie

# Complications postnatales du diabète gestationnel

**RÉSUMÉ :** Le diabète gestationnel (DG) est l'une des complications médicales les plus courantes de la grossesse. Le diabète maternel, souvent associé au surpoids ou à l'obésité, modifie l'environnement métabolique et nutritionnel maternel et du fœtus et contribue à un excès d'apports de nutriments par le placenta. Cela aboutit à un excès de croissance ou macrosomie. Les complications néonatales sont principalement secondaires à la macrosomie et à l'hypoxie fœtale secondaire à l'activation du métabolisme. Ces modifications de l'environnement fœtal interviennent au cours de la période des 1 000 premiers jours de vie lorsque la vulnérabilité de l'organisme aux signaux issus de l'environnement est la plus importante. Cela augmente la susceptibilité ultérieure à certaines maladies, comme le diabète et les maladies cardiovasculaires. La période des 1 000 premiers jours de vie est aussi une période d'opportunité. La nutrition des premiers mois chez un nouveau-né exposé au DG peut ainsi corriger la trajectoire initiée *in utero*.



### D. MITANCHEZ

Service de Néonatalogie, hôpital Bretonneau,  
CHRU de TOURS  
INSERM UMRs-938,  
Centre de recherche Saint Antoine, PARIS.

Le diabète gestationnel (DG) est l'une des complications médicales les plus courantes de la grossesse. En 2019, la Fédération internationale du diabète a estimé qu'une naissance vivante sur six dans le monde était compliquée par un DG. La prévalence du diabète gestationnel varie considérablement en fonction de la population, du dépistage et des critères diagnostiques utilisés. Indépendamment de ces facteurs, la prévalence du diabète gestationnel continue d'augmenter au niveau international, en lien avec d'autres facteurs épidémiologiques, notamment l'incidence accrue de l'obésité et du diabète de type 2 (DT2) chez les femmes en âge de procréer, ainsi que l'augmentation de l'âge maternel [1]. En France, l'enquête périnatale 2021 a montré que la prévalence du diabète gestationnel était de 16,4 %, en augmentation depuis 2016 de plus de 5 %.

Le diabète maternel, souvent associé au surpoids ou à l'obésité modifie l'environnement métabolique et nutritionnel du fœtus. Cela peut entraîner des modi-

fications au cours du développement, dont la principale est la macrosomie ou excès de croissance fœtale, avec pour conséquences des complications chez le nouveau-né, mais aussi l'augmentation de la susceptibilité ultérieure à certaines maladies de l'enfance à l'âge adulte [2].

### Diabète gestationnel et altération de l'environnement fœtal

Le diabète gestationnel (DG) est défini comme une intolérance au glucose, quel qu'en soit le degré, apparaissant ou constaté pour la première fois pendant la grossesse.

Dans les années 50, Pedersen a émis l'hypothèse selon laquelle l'hyperglycémie maternelle entraîne une hyperglycémie fœtale (puisque la glycémie fœtale s'équilibre avec celle de la mère), avec pour conséquence un hyperinsulinisme fœtal. Or, l'insuline est une hormone essentielle à la croissance fœtale,

## Le dossier – Néonatalogie

ce qui a pour conséquence un excès de la croissance de certains organes comme le foie et le rein et un excès de stockage de graisse, responsable de la macrosomie. Celle-ci est le plus souvent définie comme un poids de naissance  $\geq 90^{\text{e}}$  percentile. En réalité, la croissance de la taille est aussi excessive,  $\geq 90^{\text{e}}$  percentile, alors que la croissance du périmètre crânien est conservée. Depuis, cette hypothèse a été confirmée, en particulier par l'étude internationale HAPO (*Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome*). Celle-ci a démontré une association continue entre l'augmentation de la glycémie maternelle, l'hyperinsulinisme fœtal et un poids de naissance  $> 90^{\text{e}}$  percentile. Elle montrait également une relation linéaire et continue entre le pourcentage de masse grasse des nouveau-nés, la glycémie maternelle et le niveau d'insulinémie au sang du cordon [3].

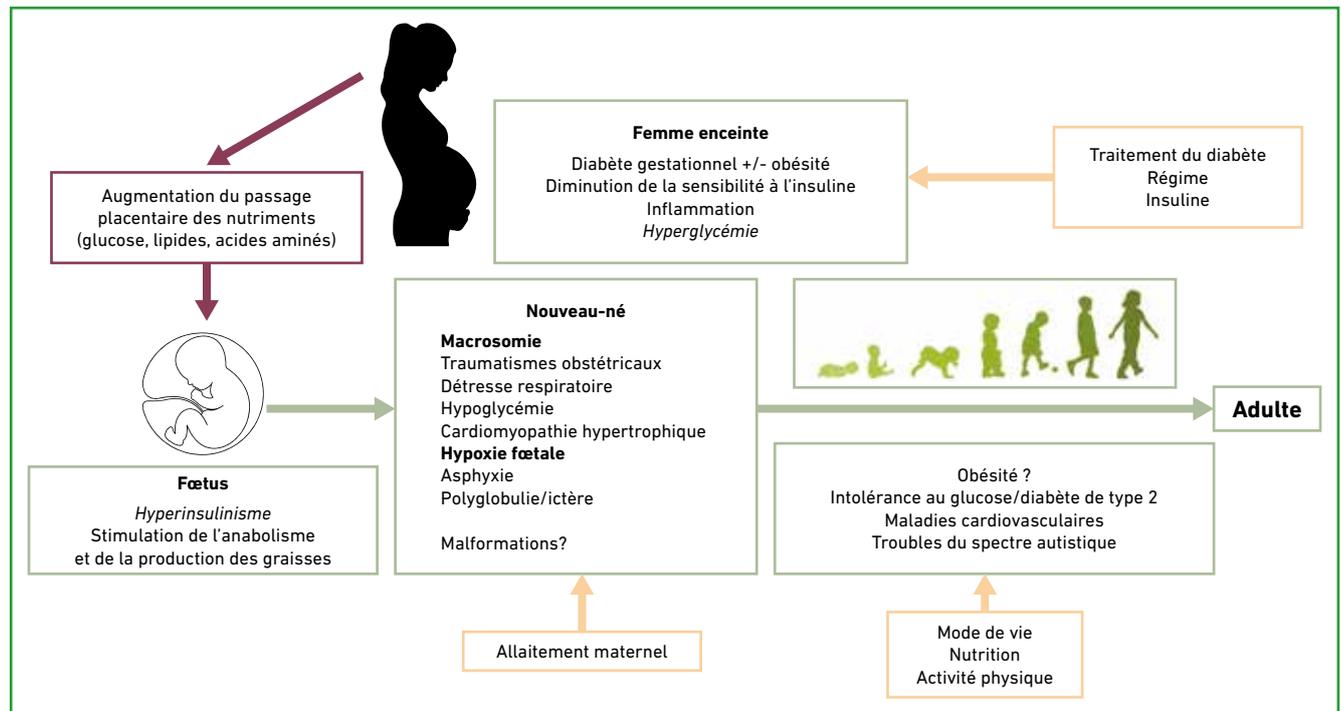
Le surpoids (IMC = 25-29,99 kg/m<sup>2</sup>) ou l'obésité (IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) de la mère avant la grossesse augmente le risque de

DG. Une étude a montré un risque multiplié par 4 en cas d'IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> [4]. Au-delà de l'hyperglycémie maternelle, c'est l'ensemble de l'environnement métabolique et nutritionnel maternel qui influence la croissance excessive du fœtus. Le DG se caractérise par un déficit relatif de la sécrétion d'insuline dans la mesure où la sécrétion d'insuline par les cellules  $\beta$  pancréatiques maternelles est incapable de compenser l'augmentation physiologique progressive de la résistance à l'insuline au cours de la grossesse. Ainsi, l'environnement métabolique maternel associe une résistance à l'insuline et une inflammation de bas grade, surtout en cas de surpoids ou d'obésité associés. La résistance à l'insuline entraîne une hypertriglycéridémie maternelle qui augmente la disponibilité de ce substrat pour le fœtus [2].

Le placenta, tout comme le fœtus, est une cible de cet environnement altéré. Au total, ces altérations modifient directement ou indirectement la disponibilité des substrats pour le fœtus, soit en aug-

mentant leur source, soit en modifiant l'interface placentaire materno-fœtale. Des études sur le placenta ont montré qu'en cas de diabète maternel et/ou d'obésité, non seulement le transport de glucose placentaire de la mère vers le fœtus est augmenté, mais aussi celui des acides gras et des acides aminés [5]. Lorsque le fœtus est exposé au DG, des modifications épigénétiques placentaires et sur le sang de cordon ont été mises en évidence au niveau de *loci* génétiques impliqués dans les voies métaboliques et inflammatoires. Ces adaptations épigénétiques à un environnement *in utero* préjudiciable peuvent avoir un impact sur les systèmes de régulation métabolique du nouveau-né à court et long termes [6].

Ainsi, le diabète et l'obésité maternelle contribuent à un excès d'apports nutritionnels au fœtus, ce qui stimule le métabolisme fœtal et entraîne une hypoxie relative. Les complications néonatales sont principalement secondaires à la macrosomie et à l'hypoxie fœtale (**fig. 1**).



**Fig. 1 :** Schéma présentant les anomalies maternelles en cas de diabète gestationnel, souvent associé à l'obésité, les conséquences sur le métabolisme fœtal, les principales complications chez le nouveau-né et plus tard dans la vie. Dans les encadrés en jaune, les interventions qui améliorent ces complications sont indiquées.

## Conséquences de la macrosomie sur les complications néonatales

Le poids de naissance est le principal facteur de risque de dystocie des épaules, de lésions du plexus brachial, d'hypoglycémie néonatale et de syndrome de détresse respiratoire néonatale chez les enfants de mère avec DG.

Une étude de cohorte rétrospective a comparé le risque de morbidités chez des nouveau-nés de mère avec DG selon que le poids de naissance était < ou > à 4 kg (macrosomie) : la prévalence de la dystocie des épaules était respectivement de 1,6 % contre 10,5 %, celle des lésions du plexus brachial de 0,2 vs 2 %. Le risque d'hypoglycémie néonatale chez les nouveau-nés de poids < 4 kg était de 2,6 % contre 5,3 % pour un poids de naissance  $\geq$  4 kg (OR : 2,6 ; IC95 % : 1,05-6,45). Des résultats similaires ont été retrouvés pour le syndrome de détresse respiratoire néonatal avec un risque multiplié par trois en cas de macrosomie (OR : 3,1 ; IC95 % : 1,11-8,65) [7].

Il existe un lien entre la qualité du contrôle de la glycémie maternelle en cas de DG chez la mère et la production de surfactant en fin de grossesse [8]. Les données de la littérature montrent que le risque de détresse respiratoire, n'est augmenté que lorsque le DG requiert un traitement par insuline [9, 10].

Selon les données de l'étude HAPO, il existe une corrélation entre l'augmentation du taux de peptide C dosé au sang du cordon, la macrosomie et la prévalence de l'hypoglycémie néonatale. Dans cette étude, les épisodes d'hypoglycémie étaient fortement associés à des taux élevés de peptide C dans le sang du cordon [11]. Cependant, l'incidence de l'hypoglycémie dans les cas de DG est difficile à évaluer en raison des définitions variables de l'hypoglycémie néonatale selon les études.

L'hypertrophie myocardique est classiquement décrite chez le fœtus de mère

diabétique. Elle se développe dans tous les types de diabète maternel, mais elle est moins fréquente en cas de DG, avec un effet inconstant du contrôle de la glycémie maternelle. Elle se caractérise par une augmentation du nombre et de la taille des cellules myocardiques, associées à une hypertrophie et une hyperplasie des myofibrilles. Les mécanismes physiopathologiques sont partiellement connus, et impliquent en partie l'hyperinsulinisme fœtal. L'hypertrophie septale isolée est le plus souvent asymptomatique et disparaît en quelques semaines [12].

## Conséquence de l'hypoxie fœtale

L'hypoxie fœtale relative stimule la production d'érythropoïétine fœtale ce qui provoque une polyglobulie, celle-ci étant définie par une valeur de l'hématocrite > 60 %. La polyglobulie contribue à l'augmentation modérée du risque d'ictère à la naissance [3, 10].

Le fœtus en hypoxie est plus à risque d'asphyxie pendant le travail. Une étude de cohorte française qui a inclus 796 346 naissances après 22 SA a montré une augmentation d'environ 20 % du risque d'asphyxie périnatale en cas de DG comparé à la population sans diabète [9].

## Le DG augmente-il le risque de décès périnatal et de malformations ?

L'hyperglycémie maternelle périsconceptionnelle est associée à une augmentation du risque de malformations. En cas de DG, l'hyperglycémie n'est pas présente à la période périsconceptionnelle puisqu'elle apparaît plus tardivement au cours de la grossesse. Toutefois, le dépistage pratiqué pendant la grossesse peut révéler un DT2 préexistant à la grossesse mais non connu. De ce fait, dans de nombreuses publications évaluant les conséquences du DG chez le nouveau-né, des cas de nouveau-nés exposés au DT2 sont inclus.

Grace à une étude menée sur les naissances après 22 SA en France en 2012, il a été possible d'identifier précisément les types de diabète maternel et d'évaluer spécifiquement les risques de certaines complications en cas de DG. Cette étude a retrouvé de façon inattendue une augmentation significative du risque de malformation cardiaque (OR : 1,5 ; IC95 % : 1,3-1,8), uniquement en cas de DG traité par insuline [9]. L'hypothèse, qui n'a pas pu être démontrée en raison du schéma de l'étude, est que le risque de malformation serait en lien avec l'obésité maternelle associée au DG. En effet, l'obésité maternelle en elle-même augmente le risque d'un certain nombre de malformations [13]. Et par ailleurs, en cas d'obésité, le diabète est le plus souvent difficile à équilibrer par un régime seul et requiert un traitement par insuline.

Le risque de décès périnatal est controversé en cas de DG. Deux méta-analyses récentes ont montré que le risque de mort fœtale n'est pas augmenté en cas de DG [10, 14]. Dans les études qui retrouvent une augmentation du risque de décès périnatal, celui-ci est associé aux cas de DG non traités. Par ailleurs, le DT2 augmente le risque de mortalité périnatale ce qui constitue un facteur de confusion dans les études où les cas de DT2 méconnus avant la grossesse sont analysés dans le groupe des patientes avec DG. L'étude de cohorte française dans laquelle les cas de DG et de DT2 étaient bien identifiés n'a pas retrouvé d'augmentation du risque de la mortalité périnatale en cas de DG, mais un risque augmenté en cas de DT2 (OR : 3,6 ; IC95 % : 2,6-5) [9].

## Conséquences du DG sur la santé des descendants à plus long terme

L'altération du milieu intra-utérin, à la suite des perturbations du métabolisme maternel et de la modification des échanges fœto-placentaires, entraîne une adaptation fonctionnelle et structurelle

## Le dossier – Néonatalogie

des organes au cours du développement fœtal pouvant être à l'origine de certaines maladies de l'adulte. C'est le concept de l'origine développementale de la santé et des maladies ou en anglais “*developmental origin of health and disease*” ou concept de la DOHaD [15]. Il existe un lien entre une exposition précoce, c'est à dire de la conception à l'âge de 2 ans, à un environnement perturbé, dont l'altération du milieu intra-utérin, et la susceptibilité ultérieure à certaines maladies, de l'enfance à l'âge adulte. C'est au cours de cette période des 1 000 premiers jours de vie que la vulnérabilité de l'organisme aux signaux issus de l'environnement est la plus importante. Le diabète et l'obésité maternelle pendant la grossesse font partie de ces expositions précoces à risque.

Les premiers travaux démontrant une association entre l'exposition au diabète pendant la gestation et les risques sur le devenir ont été réalisés dans la population d'Indien Pima, autochtone du continent américain qui présente un fort taux de DT2 et d'obésité. Ainsi, il existe souvent au sein d'une même fratrie des enfants non exposés et d'autres exposés *in utero* au diabète maternel. L'IMC moyen entre l'âge de 6-9 ans et jusqu'à 21-24 ans, était plus élevé chez ceux exposés au diabète maternel (différence moyenne 2,6 kg/m<sup>2</sup> [p = 0,003]). De la même façon, on a montré dans cette population une augmentation de l'incidence du DT2 dès l'adolescence et jusqu'aux âges de 30-34 ans en cas de diabète maternel avec un taux de DT2 dès les âges de 25-29 ans de l'ordre de 60 à 70 % pour les sujets exposés vs environ 10 % pour ceux non exposés. En revanche, dans les deux études, il n'y avait pas de relation entre l'IMC ou l'apparition du DT2 dans la descendance et le statut diabétique du père [16]. Cela mettait en évidence l'importance de l'effet de l'environnement intra-utérin sur la santé à long terme.

Ces données ont été en partie confirmées et complétées avec des études de cohortes dans d'autres populations. Les résultats les plus récents montrent que

l'exposition au DG durant la vie fœtale augmente le risque d'obésité mais que ce risque est fortement atténué lorsqu'il est ajusté sur l'IMC maternel. En revanche, la majorité des études montre qu'il existe un risque de développer une intolérance au glucose dès l'âge de 10 à 14 ans ou un diabète de type 2 à l'âge adulte. Dans une étude de cohorte danoise incluant plus de 26 000 patients nés de mère avec DG, le risque de maladies cardiovasculaires avant 40 ans était augmenté de 19 % (IC95 % : 1,07-1,32). Des résultats analogues ont été retrouvés dans une cohorte canadienne (> 8 000 patients nés de mère avec DG), avec un risque augmenté d'environ 40 % de maladies cardiovasculaires (dont infarctus, arrêt cardiaque...) entre l'âge de 10 et 35 ans [17].

Enfin, plusieurs études observationnelles ont rapporté un risque augmenté chez les enfants issus de grossesses avec DG, de troubles du spectre autistique, de l'attention et d'hyperactivité. En particulier, une méta-analyse a montré une association significative entre le diabète gestationnel et les troubles du spectre autistique (RR : 1,62 ; IC95 % : 1,36-1,94) sans hétérogénéité significative dans la population étudiée [18]. Cependant, ce résultat est basé sur un nombre limité d'études et des études prospectives à plus grande échelle sont nécessaires pour tirer des conclusions définitives.

Cependant, bien que la plupart des études observationnelles fassent état d'une association entre l'exposition au diabète pendant la grossesse et les risques négatifs pour la santé future, elles ne démontrent pas d'effet causal direct. Les modèles animaux peuvent apporter la preuve d'un rôle causal direct de l'exposition au diabète maternel *in utero* sur la santé à long terme de la descendance, en limitant ainsi les facteurs de confusion. Néanmoins, les mécanismes qui sous-tendent les conséquences à long terme de l'exposition *in utero* au diabète maternel restent largement inconnus [19]. Les mécanismes épigénétiques (modification des histones, méthyla-

tion de l'ADN, action des acides ribonucléiques non codant (ARNnc), dont les microARN (miARN)) sont parmi les plus étudiés. Des altérations de la méthylation de l'ADN, en particulier en ce qui concerne les gènes impliqués dans les voies métaboliques et inflammatoires, les processus des maladies cardiovasculaires et le développement neuronal, ont été rapportées [6].

**Les risques associés à l'exposition au DG *in utero* peuvent être corrigés par une nutrition et un mode de vie adapté (après la naissance)**

L'apparition de complications à long terme ne concerne pas tous les sujets issus de mère avec un DG puisqu'il s'agit de l'augmentation d'un risque. Il semble que le risque est plus élevé en cas de DG précoce au cours de la grossesse (avant 20 SA) et ce risque augmente avec la valeur de la glycémie maternelle. En revanche, le traitement du DG au cours de la grossesse diminue le risque de macrosomie, qui est le reflet de l'excès de nutrition fœtale.

La période des 1 000 premiers jours de vie est aussi une période d'opportunité. Un environnement donné peut avoir des effets favorables sur la santé future. La nutrition des premiers mois chez un nouveau-né exposé au DG peut ainsi corriger la trajectoire initiée *in utero*. Plusieurs études ont montré que l'allaitement maternel chez tous les enfants a un effet bénéfique sur le risque d'obésité et de diabète à long terme [20]. Une étude menée spécifiquement chez des enfants nés de mère avec un diabète a montré une diminution au cours des premières années de vie des marqueurs d'adiposité à la suite d'un allaitement maternel de plus de 6 mois [21]. Dans une étude canadienne, l'hémoglobine glyquée chez les enfants de 7 ans exposés *in utero* à un DG était inversement corrélée à la durée de l'allaitement maternel [22]. Au-delà des 1 000 jours, le mode de vie,

que ce soit sur le plan alimentaire ou de l'activité physique, influence aussi la santé future.

## ■ Conclusion

Un environnement nutritionnel fœtal altéré modifie le métabolisme fœtal avec un risque de complications néonatales et, par modification structurelle des organes, peut augmenter le risque de certaines maladies à l'âge adulte, en particulier pour la tolérance au glucose et la santé cardiovasculaire. Ces risques peuvent être anticipés par une prise en charge adaptée du diabète pendant la grossesse et par la qualité de la prise en charge nutritionnelle dès la naissance.

## BIBLIOGRAPHIE

1. SWEETING A, WONG J, MURPHY HR *et al.* A clinical update on gestational diabetes mellitus. *Endocr rev*, 2022;43:763-793.
2. MITANCHEZ D, BURGUET A, SIMEONI U. Infants born to mothers with gestational diabetes mellitus: mild neonatal effects, a long-term threat to global health. *J Pediatr*, 2014;164:445-450.
3. METZGER BE, LOWE LP, DYER AR *et al.* Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*, 2008;358:1991-2002.
4. NAJAFI F, HASANI J, IZADI N *et al.* The effect of prepregnancy body mass index on the risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Obes Rev*, 2019;20:472-486.
5. GALLO LA, BARRETT HL, DEKKER NITERT M. Review: Placental transport and metabolism of energy substrates in maternal obesity and diabetes. *Placenta*, 2017;54:59-67.
6. DLUSKI DF, WOLINSKA E, SKRZYPCZAK M. Epigenetic Changes in Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*, 2021;22.
7. ESAKOFF TF, CHENG YW, SPARKS TN *et al.* The association between birthweight 4000 g or greater and perinatal outcomes in patients with and without gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*, 2009;200:672 e1-4.
8. PIPER JM. Lung maturation in diabetes in pregnancy: if and when to test. *Semin Perinatol*, 2002;26:206-209.
9. BILLIONNET C, MITANCHEZ D, WEILL A *et al.* Gestational diabetes and adverse perinatal outcomes from 716,152 births in France in 2012. *Diabetologia*, 2017;60:636-644.
10. YE W, LUO C, HUANG J *et al.* Gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2022;377:e067946.
11. METZGER BE, PERSSON B, LOWE LP *et al.* Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study: neonatal glycemia. *Pediatrics*, 2010;126:e1545-52.
12. MITANCHEZ D. [Fetal and neonatal complications of gestational diabetes: perinatal mortality, congenital malformations, macrosomia, shoulder dystocia, birth injuries, neonatal outcomes]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2010;39:S189-99.
13. MITANCHEZ D, CHAVATTE-PALMER P. Review shows that maternal obesity induces serious adverse neonatal effects and is associated with childhood obesity in their offspring. *Acta Paediatr*, 2018;107:1156-1165.
14. LEMIEUX P, BENHAM JL, DONOVAN LE *et al.* The association between gestational diabetes and stillbirth: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*, 2022;65:37-54.
15. CHARLES MA, DELPIERRE C, BREANT B. Le concept des origines développementales de la santé. Evolution sur trois décennies. *Med Sci (Paris)*, 2016;32:15-20.
16. DABELEA D, HANSON RL, LINDSAY RS *et al.* Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity: a study of discordant sibships. *Diabetes*, 2000;49:2208-2211.
17. ELETTRI L, MITANCHEZ D. How Do the Different Types of Maternal Diabetes during Pregnancy Influence Offspring Outcomes? *Nutrients*, 2022;14.
18. WAN H, ZHANG C, LI H *et al.* Association of maternal diabetes with autism spectrum disorders in offspring: A systemic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2018;97:e9438.
19. ARMENGAUD JB, MA RCW, SIDDEEK B *et al.* Offspring of mothers with hyperglycaemia in pregnancy: The short term and long-term impact. What is new? *Diabetes Res Clin Pract*, 2018;145:155-166.
20. HORTA BL, LORET DE MOLA C, VICTORA CG. Long-term consequences of breastfeeding on cholesterol, obesity, systolic blood pressure and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr*, 2015;104:30-37.
21. CRUME TL, OGDEN LG, MAYER-DAVIS EJ *et al.* The impact of neonatal breastfeeding on growth trajectories of youth exposed and unexposed to diabetes *in utero*: the EPOCH Study. *Int J Obes (Lond)*, 2012;36:529-534.
22. KEARNEY M, PERRON J, MARC I *et al.* Association of prenatal exposure to gestational diabetes with offspring body composition and regional body fat distribution. *Clin Obes*, 2018;8:81-87.

L'auteure a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.