

Obstétrique

Actualités des traitements du diabète gestationnel

RÉSUMÉ : Le diabète gestationnel est une hyperglycémie découverte pendant la grossesse qui doit être distinguée d'un diabète de type 2 méconnu. Seule une prise en charge globale associant diététique, activité physique et auto-surveillance glycémique (avec recours à l'insuline si les objectifs glycémiques ne sont pas atteints avec un régime bien suivi) diminue les complications périnatales. Les modifications quantitatives et qualitatives de l'alimentation ont un effet modéré. L'utilisation des hypoglycémisants oraux reste contre-indiquée pendant la grossesse. La prise en charge du diabète gestationnel dépisté au 1^{er} trimestre doit être envisagée chez des patientes en surpoids ou obèses et discutée chez des femmes de corpulence normale.



J. LEPERCQ
Maternité Port-Royal, PARIS.

Le diabète gestationnel (DG) est défini par l'OMS comme un trouble de la tolérance glucidique conduisant à une hyperglycémie de sévérité variable, débutant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse, quels que soient le traitement nécessaire et l'évolution dans le post-partum. Cette définition inclut deux entités très différentes :

- un diabète de type 2 méconnu découvert pendant la grossesse et défini par une glycémie à jeun $\geq 1,26$ g/L ;
- une glycémie à jeun entre 0,92 et 1,25 g/L au 1^{er} trimestre ou une HGPO (hyperglycémie provoquée par voie orale) pathologique entre 24 et 28 semaines d'aménorrhée (SA) avec des valeurs supérieures ou égales à 0,92, 1,80 et 1,53 g/L respectivement à jeun (après 12 heures de jeûne), 1 heure et 2 heures après l'absorption de 75 g de glucose.

Le DG du 1^{er} trimestre est une entité dont la prise en charge n'est pas standardisée et un paragraphe y sera consacré en fin de cet article. La prise en charge d'un diabète de type 2 découvert pendant la grossesse est similaire à celle des diabètes préexistants et sort de notre propos. Les principales complications périnatales du DG sont :

- maternelles : prééclampsie, césarienne, déchirures périnéales sévères, hémorragie du post-partum ;
- néonatales : prématurité, macrosomie, dystocie des épaules, fractures, paralysie du plexus brachial, détresse respiratoire, hypoglycémie, ictère.

Les complications à long terme sortent de notre propos.

Il existe une corrélation linéaire et positive entre l'hyperglycémie maternelle et la survenue de ces complications dont la fréquence est moindre comparativement aux diabètes préexistants. L'obésité maternelle, dont la prévalence est en augmentation, est un facteur de risque indépendant de complications périnatales. Son association avec le DG augmente les complications [1].

Par ailleurs, il existerait une relation indépendante entre prise de poids gestationnelle excessive et macrosomie fœtale. Dans un essai multicentrique randomisé mené chez 841 patientes, les femmes ayant une prise de poids gestationnelle excessive avaient plus de risques de donner naissance à un enfant macrosome, que le diabète gestationnel soit traité ou non (ORa : 2,94 ; IC 95 % : 1,8-4,9) [2].

I Obstétrique

■ Description des interventions

La diététique associée à l'auto-surveillance glycémique est la pierre angulaire du traitement. L'auto-surveillance glycémique par mesure de la glycémie capillaire au moins 4 fois par jour (à jeun et 2 heures après chacun des 3 repas principaux) est indispensable pour juger du bon équilibre glycémique et de l'efficacité de la prise en charge thérapeutique.

Lorsque les objectifs glycémiques ne sont pas atteints (glycémie à jeun > 0,95 g/L et/ou glycémie post-prandiale à 2 heures > 1,20 g/L), après 7 à 10 jours de règles hygiéno-diététiques bien suivies, un traitement par insuline est indiqué. Les modifications quantitatives et qualitatives de l'alimentation, l'activité physique, les hypoglycémiantes oraux et l'insuline vont être successivement abordés.

Les critères de jugement sont :

- chez la mère : la prise de poids gestationnelle, la prééclampsie, le taux de césarienne et de déchirure périnéale sévère ;
- chez l'enfant : la prématurité, la macrosomie, la dystocie des épaules, les traumatismes, l'hypoglycémie et l'ictère néonatal.

Le traitement du diabète gestationnel réduit les complications attribuables à ce dernier. La méta-analyse la plus récente confirme un bénéfice du traitement avec une diminution de la macrosomie fœtale (RR : 0,55 ; IC 95 % : 0,45-0,67) et de la dystocie des épaules (RR : 0,42 ; IC 95 % : 0,23-0,77) [3].

■ Différents types de régimes

Les objectifs sont d'apporter les nutriments nécessaires à la croissance fœtale, limiter la prise de poids gestationnelle excessive et normaliser les glycémies maternelles à jeun et post-prandiales pour diminuer l'hyperinsulinisme fœtal réactionnel. L'enquête diététique doit prendre en compte l'IMC (indice de masse corporelle) initial, la prise de poids gestationnelle, les habi-

tudes alimentaires, les connaissances des patientes et leurs contraintes financières.

Les grandes lignes de la prise en charge diététique individualisée sont les suivantes : l'apport énergétique ne doit pas être inférieur à 30-35 Kcal/kg/jour, l'apport glucidique doit représenter entre 40 et 50 % des apports quotidiens fractionnés en 3 repas et 2 collations. L'objectif du fractionnement est de répartir l'apport glucidique dans la journée pour contrôler les glycémies post-prandiales tout en maintenant un apport nutritionnel satisfaisant. Les glucides à indice glycémique faible et les fibres doivent être privilégiés. Une activité physique en l'absence de contre-indication est aussi recommandée.

En cas d'obésité, il est suggéré un apport calorique minimal de 25 Kcal/kg/jour qui ne doit pas être inférieur à 1 500 Kcal/jour.

Plusieurs méta-analyses de la Cochrane Database ont été publiées récemment et synthétisées dans la revue de Martis *et al.* [4]. Quatorze revues de bonne qualité issues de 128 essais randomisés contrôlés (17 984 femmes, 16 305 nouveaux-nés, 27 comparaisons) ont été analysées. Le niveau de preuve global des études était faible. Seule une prise en charge globale associant diététique, activité physique et auto-surveillance glycémique était associée à une diminution significative de la macrosomie (RR : 0,60 ; IC 95 % : 0,50-0,71) [5]. En revanche, aucun bénéfice de la restriction calorique ou des modifications qualitatives (index glycémique faible *versus* modéré ou élevé, pourcentage en hydrates de carbone bas *versus* normal, pourcentage en acide gras bas *versus* élevé, régime riche *versus* pauvre en fibres) n'était démontré sur les principaux critères de jugement maternels ou néonataux [4].

■ Activité physique

L'activité physique régulière améliore la sensibilité à l'insuline. Des interventions variées (coach, cycle, marche) ont

été évaluées et peu de différences ont été objectivées [6]. Ainsi, la recommandation de pratiquer une activité régulière de 30 minutes 3 à 5 fois par semaine repose sur un faible niveau de preuve.

■ Hypoglycémiantes oraux

Lorsque les objectifs glycémiques ne sont pas atteints avec le régime, un traitement hypoglycémiant est indiqué. Les hypoglycémiantes oraux plus simples d'utilisation et mieux acceptés par les femmes ont un intérêt potentiel. L'essai INDAO (glibenclamide *versus* insuline) n'a pas montré la non-infériorité du glibenclamide dans la prévention des complications périnatales du DG et concluait à la non-justification de recourir à ce médicament en première intention [7]. L'essai MIG (metformine *versus* insuline) n'a pas montré d'augmentation des complications périnatales chez les femmes traitées par metformine [8]. L'acceptabilité de la metformine était meilleure bien que 56 % des patientes du bras metformine aient reçu de l'insuline pour atteindre les objectifs.

Ces médicaments traversent le placenta et des anomalies de la programmation fœtale ne peuvent pas être exclues. En l'absence d'information sur le suivi à long terme des enfants, en l'absence d'AMM, et du fait d'une alternative validée, les hypoglycémiantes oraux ne doivent pas être utilisés pendant la grossesse.

■ Insuline

L'insulinothérapie est indiquée lorsque les objectifs ne sont pas atteints après 7 à 10 jours de régime bien suivi. Il n'existe pas de seuil consensuel définissant la non-atteinte des objectifs glycémiques. L'insuline ne traverse pas le placenta et constitue le seul traitement médicamenteux de l'hyperglycémie actuellement validé durant la grossesse. Les analogues rapides et lents de l'insuline peuvent être utilisés. Le schéma sera adapté au profil glycémique de chaque patiente, l'inté-

rêt de l'administration par pompe sous-cutanée n'est pas démontré [9].

Le diabète gestationnel précoce

Il est défini par une glycémie à jeun comprise entre 0,92 et 1,25 g/L au 1^{er} trimestre. Bien que son dépistage soit recommandé, la prévalence et le pronostic sont méconnus et le bénéfice d'une prise en charge identique à celle réalisée à partir de 24 SA non évalué.

Une méta-analyse récente a évalué le dépistage et la prise en charge du DG précoce [10].

Le taux de détection variait de 15 à 70 % en fonction des études et des populations. Une hyperglycémie à jeun au 1^{er} trimestre était un facteur de risque indépendant de DG entre 24 et 28 SA dans certaines études. D'autres résultats étaient contradictoires : dans une étude d'observation menée en Chine, les résultats de la glycémie à jeun du 1^{er} trimestre ont été comparés aux résultats de l'HGPO réalisée entre 24 et 28 SA chez 17 186 femmes enceintes. Les incidences du DG étaient respectivement de 37,0, 52,7 et 66,2 % pour des valeurs respectives de la glycémie à jeun au 1^{er} trimestre de 0,92-0,99, 1,00-1,09 et 1,10-1,25 g/L. La spécificité était de 100 % pour un seuil de glycémie à jeun au 1^{er} trimestre de 1,10 g/L [11].

Une augmentation de la mortalité périnatale, de l'insulinothérapie et de l'hyperglycémie néonatale a été observée en comparant le DG précoce au DG entre 24 et 28 SA malgré le traitement. Les biais de sélection avec inclusion de diabètes de type 2 méconnus entachaient les résultats [10]. Les auteurs concluaient à la nécessité d'essais randomisés dans le DG précoce. Dans l'attente de résultats, l'attitude empirique suivante est suggérée : – réalisation d'une glycémie à jeun (après 12 heures de jeûne) au 1^{er} trimestre en présence de facteurs de risque : IMC préconceptionnel ≥ 25 kg/m², âge ≥ 35 ans,

antécédents de diabète de type 2 chez un apparenté au 1^{er} degré, antécédents personnels de DG ou d'accouchement d'un enfant macrosome ;
– contrôle de la glycémie à jeun en cas de doute sur la durée du jeûne < 12 heures ;
– prise en charge du DG en cas d'IMC préconceptionnel ≥ 25 kg/m² ;
– prise en charge ou réalisation d'une HGPO entre 24 et 28 SA chez les femmes de corpulence normale.

BIBLIOGRAPHIE

- CATALANO PM, MCINTYRE HD, CRUICKSHANK JK *et al.* The hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study: associations of GDM and obesity with pregnancy outcomes. *Diabetes Care*, 2012;35:780-786.
- BLACKWELL SC, LANDON MB, MELE L *et al.* Relationship between Excessive Gestational Weight Gain and Neonatal Adiposity in Women with Mild Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol*, 2016;128:1325-1332.
- MARTIS R, CROWTHER CA, SHEPHERD E *et al.* Treatments for women with gestational diabetes mellitus: an overview of Cochrane systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018;8: CD012327.
- POOLSUP N, SUKSOMBOON N, AMIN M. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *PloS One*, 2014;9:e92485.
- BROWN J, ALWAN NA, WEST J *et al.* Lifestyle interventions for the treatment of women with gestational diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017;5:CD011970.
- BROWN J, CEYSSENS G, BOULVAIN M. Exercise for pregnant women with gestational diabetes for improving maternal and fetal outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017;6:CD012202.
- SÉNAT MV, AFFRES H, LETOURNEAU A *et al.* Effect of Glyburide vs Subcutaneous Insulin on Perinatal Complications among women with Gestational Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2018;319:1773-1780.
- ROWAN JA, HAGUE WM, GAO W *et al.* Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med*, 2008;358:2003-2015.
- JACQUEMINET S, JANNOT-LAMOTTE MF. Prise en charge thérapeutique du diabète gestationnel. *J Gyn Obst Biol Reprod*, 2010;39:S251-S263.
- IMMANUEL J, SIMMONS D. Screening and Treatment for Early-Onset Gestational Diabetes Mellitus: a Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Diab Rep*, 2017;17:115.
- ZHU WW, YANG HX, WEI YM *et al.* Evaluation of the value of fasting plasma glucose in the first prenatal visit to diagnose gestational diabetes mellitus in china. *Diabetes Care*, 2013;36:586-590.

POINTS FORTS

- Le diabète gestationnel est une hyperglycémie découverte pendant la grossesse qui doit être distinguée d'un diabète de type 2 méconnu.
- L'obésité maternelle, dont la prévalence est en augmentation, est un facteur de risque indépendant de complications périnatales. Son association avec le diabète gestationnel augmente les complications.
- La prise en charge du diabète gestationnel repose sur un régime adapté, l'auto-surveillance glycémique et l'insuline si les objectifs glycémiques ne sont pas atteints.
- En présence de facteurs de risque, une glycémie à jeun $\geq 0,92$ g/L au 1^{er} trimestre doit être vérifiée après un jeûne de 12 heures avant de proposer une intervention thérapeutique.

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