Diagnostic et prise en charge du diabète gestatif

R. Lehmann, M. Brändle

Introduction

Définition

Le diabète de grossesse ou diabète de gestatif (DG) est l'un des quatre principaux types de diabètes définis en 1997 et 1999 respectivement par l'association américaine du diabète (ADA) et l'organisation mondiale de la santé (OMS).
Le diabète gestatif (DG) est une intolérance au glucose qui est décelée pour la première fois pendant une grossesse. Il n'exclut cependant pas la possibilité d'une intolérance au glucose ou un diabète préexistant à la grossesse.

Fréquence et importance

Le DG est une complication médicale et une perturbation métabolique fréquente pendant une grossesse, atteignant 1–4% des femmes enceintes selon l'origine ethnique et les critères de définitions utilisés. Les complications du DG concernent avant tout le nourrisson tant en phase pré- que postpartum. Elles se manifestent par une incidence élevée de macrosomie fœtale [1] ainsi que par une incidence élevée d'hypoglycémie, de syndrome de détresse respiratoire, de polycithémie, d'hyperbilirubinémie et d'hypocalcémie du post-partum [2]. Les complications maternelles sont établies de manière la plus convaincante en ce qui concerne les préeclampsies [3]. L'association avec l'hypertension artérielle demeure plutôt incertaine. Le taux de césarienne est augmenté, ce qui s'explique en partie du moins par le fait que les patientes souffrant de DG ou de diabète sont considérées comme patientes à risque. La perturbation métabolique du DG disparaît presque toujours en phase post-partum. Mais à long terme, un diabète type II survient chez 30–35% des patientes atteintes de DG [2]. Différentes études ont montré une corrélation entre le degré d'intolérance au glucose et l'incidence de complications maternelles et infantiles [4].

Facteurs de risques pour la survenue d'un diabète gestatif

Les parturientes plus âgées avec une surcharge pondérale (BMI >27 kg/m²), les parturientes ayant déjà un DG ou ayant donné naissance à un enfant de plus de quatre kilos, les parturientes de certains groupes ethniques (Asie, Amérique latine) ou avec des anamnèses familiales correspondantes ont un risque plus élevé de développer un DG.

Diagnostic et dépistage

Dépistage du diabète gestatif

Si les femmes présentant un ou plusieurs des facteurs de risques cités ci-dessus ont un risque très élevé de développer un DG, ce risque est très faible chez les jeunes femmes de moins de 25 ans sans facteur de risque. Il ne serait en fait pas nécessaire de procéder à un dépistage de DG chez ce groupe de parturientes. Mais comme ce groupe se fait rare en Suisse, on conseille par simplification de faire un dépistage de DG chez toutes les femmes enceintes entre la 24e et la 28e semaine de grossesse (tabl.1). Entre 30 à 50% des femmes avec DG n'ont pas de facteurs de risques, ce qui justifie le dépistage du DG généralisé.

Test de provocation avec 50 grammes de glucose p. os. L'administration orale de 50 grammes de glucose indépendamment d'un repas s'est établi comme test de dépistage. Un taux plasmatique de glucose est mesuré une heure après l'administration de 50 grammes de glucose. Une valeur de 7,8 mmol/l est généralement admise comme seuil limite. Mais la sensitivité à ce seuil n'est que de 79%. Nos propres investigations effectuées à l'hôpital universitaire de Zurich [5] montrent que la sensibilité de ce test s'amenuise à 59% si la prise de sucre est effectuée moins de deux heures après un repas. Pour augmenter la sensitivité nous recommandons donc une valeur seuil de glucose à 7,0 mmol/l. (fig. 2, tabl. 1) ainsi qu'une carence alimentaire d'au moins deux heures. La sensitivité a pu ainsi être grandement améliorée (à presque 100%) dans notre collectif.

Taux plasmatique de glucose à jeun. Des études récentes ont montré que le taux plasmatique du glucose à jeun (GPJ) peut être aussi employé comme test de dépistage. Ces études effectuées chez des femmes d'origine ethnique diverses (Brésil, côte ouest des États-Unis, Ara-

Abteilung Endokrinologie und Diabetologie, Departement für Innere Medizin, Universitätsspital Zürich

Correspondance:
Roger Lehmann
Abteilung Endokrinologie und Diabetologie
Departement für Innere Medizin
Universitätsspital
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich

Roger.Lehmann@dim.usz.ch

bie) ont montré une très bonne intercorrélation. Les valeurs seuil définies étaient situées entre 4,7 et 5,3 mmol/l [5–8]. Ces valeurs sont consistantes avec nos propres résultats avec un GPJ de 4,8mmol/l [5]. Nous proposons donc de remplacer le test d'hyperglycémie provoquée par la mesure généralisée du GPJ, avec une valeur seuil de 4,8 mmo/l (tabl.1), entre la 24e et la 28e semaine en raison de sa bien meilleure sensitivité et spécificité (schéma 2). Ce test de dépistage n'est pas encore validé dans la phase précoce de la grossesse. Le test d'hyperglycémie provoquée est une possibilité de dépistage dans cette phase (tabl. 1). Même si un dépistage de DG est effectué et est négatif avant la 24e semaine, cela ne dispense pas de le recontrôler entre la 24e et la 28e semaine (fig. 1).

En présence d'un GPJ de ≥4,8 mmol/l, il faut directement effectuer le test diagnostic par une hyperglycémie provoquée par 75 grammes de

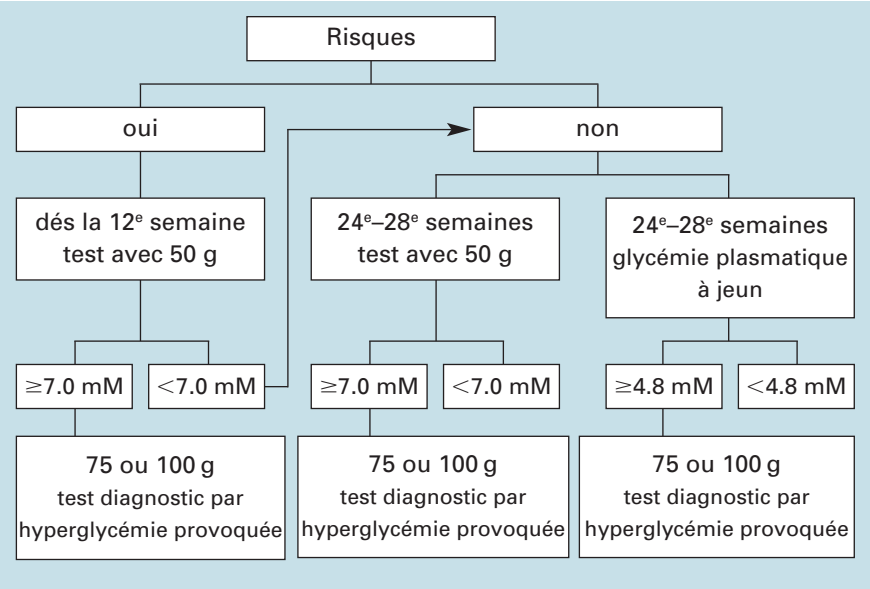

Figure 1.
Méthodes de diagnostic et de dépistage pour le diabète gestatif (toutes les valeurs sont celles de glycémies plasmatiques). Si le dépistage est négatif pour un DG chez les patientes à risque avant la 24e semaine de grossesse, le dépistage devrait être répété de nouveau entre la 24e et la 28e semaine.

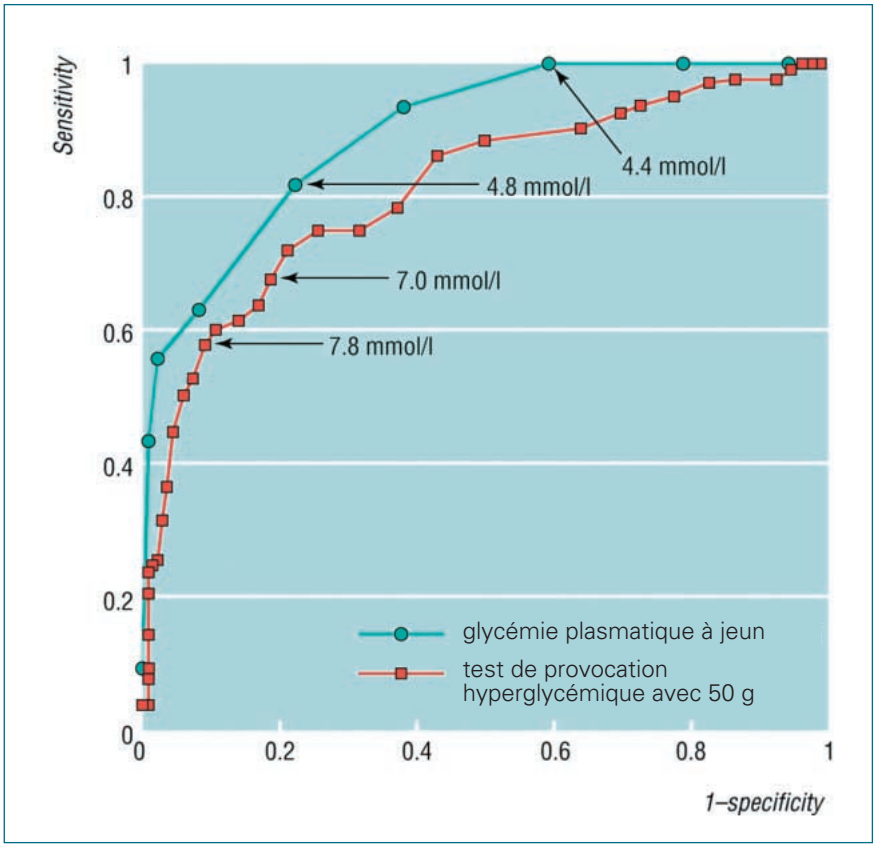

Figure 2.
Courbes ROC (Receiver-operating characteristics) pour deux méthodes de dépistage différentes du DG [5].
Le dépistage avec la glycémie plasmatique à jeun (bleu) est comparée avec le test de provocation hyper-glycémique avec 50 gr. de glucose (rouge) per os. Et ceci indépendament de la prise d'un repas au préalable. Le taux de vrais-positifs (sensitivité) est mise corrélation avec le taux de faux positifs (1-spécifité) pour chaque valeurs-seuil définies à 0,2 mmol/l d'écart.

glucose, tout en renonçant à la mesure de la troisième heure [5]. Cette démarche permet d'éviter un test de provocation chez 70% des femmes tout en gardant une sensitivité presque équivalente [5].
Malgré des affirmations contradictoires, la mesure de l' HbA_{1c} n'est pas un test adéquat ni pour le dépistage ni pour le diagnostic d'un DG [9]. Les valeurs d'HbA_{1c} sont difficilement reproductibles chez les sujets sains et il existe une variation interindividuelle considérable de 1–2% pour de valeurs glycémiques identiques. Les variations de la durée de survie des érythrocytes semble être la raison principale de la mauvaise reproductibilité. Même une meilleure standardisation des méthodes de mesure de l'HbA_{1c} n'améliorait pas sa capacité à servir de test de dépistage ou de test diagnostic [9].

Diagnostic de DG

Les valeurs de glycémie à jeun postprandiale sont normalement d'environ 0,5 mmol/l plus basse (3,9 mmol) au début d'une grossesse (premier trimestre et première moitié du deuxième trimestre) que chez les femmes non enceintes (4,4 mmol/l). La grossesse avançant, à partir du troisième et quatrième mois, la concentration de nombreuses hormones qui réduisent la sensibilité à l'insuline augmente (Human Placenta Lactogène, progestérone, cortisol, etc.). Des glycémies à jeun et postprandiales élevées durant le premier trimestre laissent présager d'un diabète gestionnaire à venir.
C'est pourquoi il existe d'autres critères diagnostic pour le diabète gestionnaire que pour les autres catégories de diabète. Le diagnostic de diabète gestatif est posé par un test d'hyperglycémie provoquée (75 ou 100 grammes). Les valeurs limitent correspondantes sont résumées dans le tableau 2. Il n'existe pas de consensus généralement accepté pour le diagnostic et le dépistage du diabète gestatif, contrairement aux nouveaux critères diagnostic en dehors de la grossesse définis par l'ADA et l'OMS.

Tableau 1. Dépistage d'un diabète gestatif.

Test	normal	Pathologique (confirmation avec test diagnostic)
Glycémie à jeun (Plasma)	<4,8 mmol/l	≥4,8 mmol/l
	(<86 mg/dl)	(≥86 mg/dl)
Glycémie 1 heure après 50 g de glucose	<7,0 mmol/l	≥7,0 mmol/l
	(<126 mg/dl)	(≥126 mg/dl)

Si un test de dépistage (GPJ ou test de provocation de 50 grammes) est positif, il faut effectuer un test diagnostic par une hyperglycémie provoquée par l'administration orale de 75 à 100 grammes de glucose. En Europe le test avec 75 grammes est usuel, aux USA c'est le test avec 100 grammes s'est établi. La glycémie à jeun doit être mesurée avant la prise de la solution glucosée. Si la valeur est supérieure à 7 mmol/l, le diagnostic de DG est certain et un test de provocation est superflu. Une GPJ de ≥5,3 mmol/l est déjà très suggestive de la présence d'un DG (fig 1).
Si deux des trois respectivement quatre valeurs mesurées sont supérieures aux valeurs-seuils définies, le diagnostic de DG est posé. Si seulement une valeur est pathologique, il faudra répéter le test de provocation dans quatre semaines.

But du traitement

Le diabète gestatif ne représente pas en réalité un risque accru de malformations congénitales, à moins d'être en fait en présence d'un diabète préexistant à la grossesse non diagnostiqué. Certaines études ont montré un taux accru de malformations congénitales, mais seulement chez les enfants de femmes ayant un GPJ de plus de 6,7 mmol/l [10]. Le risque d'avortement spontané augmente fortement à partir d'un HbA_{1c} de 8,3% et celui de malformations congénitales lors d'HbA_{1c} >9,8% [11].

Deuxième et troisième trimestre de la grossesse

Comme la production d'insuline fœtale débute entre la onzième et la quinzième semaine de la grossesse et est stimulée dès la vingtième semaine lors d'hyperglycémies, il convient d'éviter les trop grandes variations de glycémie maternelle à partir du cinquième mois de grossesse au plus tard. Des glycémies maternelles élevées entraînent une sécrétion d'insuline fœtale responsable pour la surcharge pondérale du nourrisson et pour l'accumulation typique de tissus graisseux (macrosomie). Mais il faut souligner que des glycémies mal équilibrées ne sont pas la seule cause de macrosomie. Une surcharge pondérale maternelle, des taux d'acides aminés et de triglycérides élevés sont aussi des facteurs de risque important pour une macrosomie [2]. Une croissance fœtale exagérée lors de DG est l'aboutissement de troubles métaboliques maternels multiples entraînant une cascade de réactions fœtales variées. L'incidence de macrosomie lors de DG est nettement supérieure à celle lors de grossesses sous

homostase glycémique normale, mais touchera seulement 20–30% des enfants dont la mère avait un DG [2].

Taux glycémiques souhaités

Diverses études ont montré que la survenue d'une macrosomie pouvait être pratiquement évitée si les valeurs suivantes de glycémie n'étaient pas dépassées (mesure glycémique sur sang capillaire):

Valeurs glycémiques à jeun <5,0 mmol/l
Valeurs glycémiques postprandiales à une heure 7,3–7,8 mmol/l et
Valeurs glycémiques postprandiales à deux heures <6,7 mmol/l

Thérapie

3 Stratégies thérapeutiques sont à disposition:

1. Régime alimentaire: Une réduction calorique modérée lors de surcharge pondérale et selon les cas une réduction modérée des hydrates de carbone surtout du petit-déjeuner. Répartition des calories globales: un petit petit-déjeuner (10% des calories quotidiennes), un déjeuner (20–30%) et un dîner (30–40% des calories). Il faut éviter un régime trop sévère avec moins de 1600 kcal pendant la grossesse (tendance à l'acidocétose, possible risque de retard intellectuel).
2. Activité physique régulière et sans danger pour les femmes enceintes (marche et natation, monter les escaliers, entraînement des bras avec des haltères légers (alternativement: mouvements d'exercice en portant un kilo de sucre ou de farine). Un entraînement physique améliore la sensibilité à l'insuline et augmente l'absorption de glucose par la musculature sans insuline supplémentaire et permet ainsi parfois d'éviter le passage à l'insulinothérapie. De plus l'activité physique est une forme de traitement sûre dépourvue du risque d'hypoglycémie (sans insulinothérapie simultanée).
3. L'insulinothérapie (les anti-diabétiques oraux ne sont pas admis durant l'organogenèse et en fin de grossesse).

Malgré la diversité des traitements médicamenteux actuellement disponible pour le diabète de type II, il n'y a actuellement pas d'alternative à l'insulinothérapie pour les femmes souffrant de DG chez qui les mesures diététiques et d'activité physique ont échoué. Les expériences anciennes avec les sulfonylurées de la première génération comme le tolbutamide et le chlorpropramide se sont soldées par des hypoglycémies sévères et prolongées du nouveau-né. Comme ces substances traversent la barrière placentaire, on craignait une macrosomie induite par l'hyperinsulinisme induit par ces médicaments. Le risque accru de décès intra-utérin en fin de grossesse lors de macrosomie et la possibilité de malformations congénitales sont des raisons supplémentaires ayant fait renoncer aux sufonylurées durant la grossesse.
Une étude récemment publiée par Langer et al. [12] montre que la prise de Glibenclamid (Daonil) à une dose de 10 mg/jrs permet un contrôle de la glycémie équivalent à 8,5 IE Insuline/jrs et pourrait être une alternative à l'insulinothérapie.
Il est très important de souligner que ces résultats ne peuvent pas être extrapolés pour d'autres substances du même groupe, car d'autres sulfonylurées traversent la barrière placentaire. Au début de grossesse, il faut remplacer tous les antidiabétiques oraux par l'insuline et la Glibendamid peut éventuellement être introduite après l'organogenèse.

Tableau 2.
Seuils de glycémie habituels pour le diagnostic d'un diabète gestatif avec un test d'hyperglycémie provoquée.

Moment	WHO (provocation par 75 g Glucose)	conférence int. sur le diabète Gestatif* (Provocation: 75 ou 100 g Glucose)
A jeun		5,3 mmol/l (95 mg/dl)
Une heure (après provocation par test de charge)		10,0 mmol/l (180 mg/dl)
Deux heures (après provocation par test de charge)	7,8 mmol/l (140 mg/dl)	8,6 mmol/l (155 mg/dl)
Trois heures (après provocation par test de charge)		7,8 mmol/l (140 mg/dl)

* Le diagnostic de diabète gestatif est posé, quand deux ou plus des valeurs-seuils sont atteintes ou dépassées.

Mesure de la glycémie

Il est indispensable de contrôler régulièrement plusieurs fois par jour la glycémie pour chaque forme de traitement afin de pouvoir obtenir un équilibre métabolique optimal:

– Lors de régime: 4× quotidiennement (à jeun et 3 heures postprandiales).
– Lors d'insulinothérapie: 6× quotidiennement (avant chaque repas et une heure postprandiale).

Insulinothérapie

20–25% des femmes avec un DG ont besoin d'insuline, quand les valeurs de glycémie mesurée dépassent les valeurs souhaitées, quand l'enfant prend trop de poids ou quand le périmètre ombilical augmente [2].
L'insulinothérapie doit être définie individuellement:

- une insuline à effet prolongé avant le coucher (p.ex. Insulatard, Basal) pour diminuer les glycémies à jeun élevées;
- une insuline d'action brève (Actrapid, Rapid, Normal) avant les repas, pour éviter les pics de glycémie post-prandiaux;
- le système basis-bolus, si le but thérapeutique ne peut être atteint autrement.

Comme les analogues de l'insuline tels Humalog (Lispro) ou Novorapid (Insulin Aspart) sont des insulines idéales pour couper les pics de glycémies post-prandiaux, ils sont de plus en plus employés dans le diabète gestatif également. Il n'y a pas lieu de craindre que ces analogues de l'insuline puissent provoquer des malformations ou être associés à d'autres complications, mais l'expérience avec ces insulines se limite à quelques centaines de grossesses, alors que les insulines normales sont employées depuis des décennies. Une étude publiée récemment a confirmé leur bonne efficacité et leur sécurité sur un petit groupe de patientes [13]. Les patientes devraient être informées de cette situation par leur médecin et choisir elles-mêmes entre l'insuline normale ou l'analogue d'insuline.

Risques et prise en charge du post-partum

Les personnes exposées à un trouble métabolique glycémique in utero ont un risque accru de développer une obésité ou une tolérance au glucose perturbée dans l'enfance et la jeunesse. Les femmes avec un DG ont un risque entre 17–63%, de développer un diabète dans les 5–16 ans après l'accouchement [2]. C'est pourquoi il faut contrôler ces femmes après six semaines ou à la fin de la période d'allaitement pour exclure un diabète. Si elles n'ont pas de diabète ou seulement une tolérance au glucose perturbée, elles devront être contrôlées annuellement pour dépister un diabète (glycémie à jeun ou test d'hyperglycémie provoquée). La fréquence d'apparition d'un diabète de type II dépend de l'activité physique, de l'alimentation et de la prise de poids après la grossesse. Il est possible de diminuer le risque d'apparition d'un diabète tardif de 50% en maintenant un style de vie actif et en évitant de prendre du poids en limitant les apports en graisse.

Perspectives

L'identification des femmes enceintes avec DG est de grande importance non seulement pour diminuer la morbidité périnatale, mais aussi pour diminuer à long terme la probabilité de développer un diabète ou un syndrome métabolique, tant pour la mère que pour l'enfant.
En raison des données nettement mieux étayées avec les seuils glycémiques reconnus aux USA tenant compte de la situation spécifique de la grossesse et qui ont été présentés à la IVe conférence internationale de consensus sur le DG [14], il nous semble pour l'instant raisonnable d'adopter ces valeurs (tabl. 2). En raison des nombreux critères diagnostics différents en cours en Europe, il faudra encore y attendre longtemps avant que l'on se mette d'accord sur une position de consensus.
La grande étude internationale HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes) répondra à la question de savoir si un dépistage du diabète gestatif influence les paramètres cliniques finaux tels la fréquence de césarienne, les macrosomies, l'hyperinsulinisme fœtal,

Quintessence

- Le diabète gestatif est un trouble métabolique important, qui doit être recherché et traité chez toutes les femmes enceintes, car il peut entraîner des complications considérables tant chez la femme que l'enfant pendant et après la grossesse. Le dépistage s'effectue soit par la mesure du glucose plasmatique à jeun ou par un test de provocation hyperglycémique avec une charge de 50 g de glucose p.os. entre la 24e et la 28e semaine de grossesse.
- Une glycémie plasmatique à jeun de <4,8 mmol/l est une méthode de dépistage plus simple que le test de provocation avec 50 g de glucose et permet d'éviter 70% des tests de provocations hyperglycémiques. Cette nouvelle méthode de dépistage à une sensitivité de 81% et une spécificité de 76%.
- Il existe des valeurs-seuils de glycémies à ne pas dépasser pendant la grossesse, permettant d'éviter la majeure partie des complications maternelles et infantiles. Ces valeurs sont nettement plus basses qu'en dehors d'une grossesse: <5,0 mmol/l à jeun et <7,8 mmol/l une heure postprandial.
- La prise en charge des femmes enceintes diabétiques ou ayant un diabète gestatif est un travail d'équipe comprenant l'obstétricien, le médecin traitant, le diabétologue, l'infirmière de diabétologie et la diététicienne.

l'obésité et les hypoglycémies néonatales. Cette étude dont les résultats seront disponibles dans quelques années, comprendra un collectif de 25 000 femmes enceintes. Une glycémie à jeun et un test d'hyperglycémie provoquée avec l'administration de 75 g de glucose seront mesurés chez toutes les femmes entre la 24e et 32e semaine de la grossesse dans cette étude en double aveugle. Si la GPJ est ≤5,8 mmol/l et la glycémie à 2 heures postprandiale <11,1 mmol/l les patientes seront randomisées en deux bras: un bras avec un traitement de DG est traité et un bras sous surveillance habituelle.

Références

1 Langer O: Maternal glycemic criteria for insulin therapy in gestational diabetes mellitus. Diabetes Care 1998;21:Suppl. 2:B91-8.
2 Kjos SL, Buchanan,TA: Gestational diabetes mellitus. N Engl J Med 1999;341:1749-56.
3 Joffe GM, Esterlitz JR, Levine RJ, Clemens JD, Ewell MG, Sibai BM, Catalan PM: The relationship between abnormal glucose tolerance and hypertensive disorders of pregnancy in healthy nulliparous women. Calcium for Preeclampsia Prevention (CPEP) Study Group. Am J Obstet Gynecol 1998;179:1032-7.
4 Sermer M, Naylor CD, Gare DJ, Kenshole AB, Ritchie JW, Farine D, et al: Impact of increasing carbohydrate intolerance on maternal-fetal outcomes in 3637 women without gestational diabetes. The Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project. Am J Obstet Gynecol 1995;173:146-56.
5 Perucchini D, Fischer U, Spinas GA, Huch A, Huch R, Lehmann R: Fasting plasma glucose to screen for gestational diabetes mellitus: A population based study. Brit Med J 1999;318:812-5.
6 Agarwal MM, Hughes PF, Ezimokhai M: Screening for gestational diabetes in a high-risk population using fasting plasma glucose. Int J Gynaecol Obstet 2000;68:147-8.
7 Reichelt AJ, Spichler ER, Branchtein L, Nucci LB, Franco LJ, Schmidt MI: Fasting plasma glucose is a useful test for the detection of gestational diabetes. Brazilian Study of Gestational Diabetes (EBDG) Working Group. Diabetes Care 1998;21:1246-9.
8 Sacks DA, Greenspoon JS, Fotheringham N: Could the fasting plasma glucose assay be used to screen for gestational diabetes? J Reprod Med 1992;37:907-9.
9 Kilpatrick ES, Maylor PW, Keevil BG: Biological variation of glycated hemoglobin. Implications for diabetes screening and monitoring. Diabetes Care 1998;21:261-4.
10 Schaefer UM, Songster G, Xiang A, Berkowitz K, Buchanan TA, Kjos SL: Congenital malformations in offspring of women with hyperglycemia first detected during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1997; 177:1165-71.
11 Greene MF, Hare JW, Cloherty JP, Benacerraf BR, Soeldner JS: First-trimester hemoglobin A1 and risk for major malformation and spontaneous abortion in diabetic pregnancy. Teratology 1989;39:225-31.
12 Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EM, Gonzales O: A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus [see comments]. N Engl J Med 2000;343:1134-8.
13 Jovanovic L, Ilic S, Pettitt DJ, Hugo K, Gutierrez M, Bowsher RR, Bastyr EJ, III: Metabolic and immunologic effects of insulin lispro in gestational diabetes. Diabetes Care 1999;22:1422-7.
14 Metzger BE, Coustan DR: Summary and recommendations of the fourth international workshop-conference on gestational diabetes mellitus. Diabetes Care 1998;21 Suppl. 2: B161-7.