

Dépistage et diagnostic du diabète gestationnel

Docteur Anne Vambergue

Service d'Endocrinologie et de Diabétologie - CHRU LILLE

**→ Trouble de la tolérance au glucose
apparaissant pour la première fois pendant la
grossesse**

**→ Conférences internationales : 1979-1984-
1990-1997**

→ Controverses :

- entité clinique ou mythe
- diagnostic
- thérapeutique

Physiopathologie

- Etat d'insulinorésistance lié à la production hormonale
- Déficit de l'insulinosécrétion
- Hyperglycémie maternelle → hyperglycémie foetale → hyperinsulinisme foetal réactionnel → complications périnatales

Dépistage et diagnostic

→ O' Sullivan 1973 : risque de diabète ultérieur

POUR

- morbidité maternofoetale
- réduction sous traitement
- population à risque de diabète de type 2

CONTRE

- pratique obstétricale influencée
- ↑ césarienne
- retentissement psychologique
- coût financier
- diagnostic et prise en charge :
bénéfice à long terme ?

Quels critères ?

- Absence de «Gold standart »
- Continuum entre les glycémies maternelles et la morbidité fœtomaternelle (poids de naissance, HTA gravidique)
 - Sacks, AJOG 1995,172,607-614
 - Sermer, AJOG 1995,173,146-156
- «Hyperglycemia Adverse Pregnancy Outcome» HAPO multicentrique, prospective 75 grammes

→ CONSENSUS INTERNATIONAL

Qui dépister ?

Dépistage systématique ou sur facteurs de risque :

- âge maternel
- ethnie
- surpoids
- antécédent familial de diabète
- antécédent obstétrical

Dépistage sélectif ou universel

Stratégie	% détection	% faux positif
Universel 1,40 g/l	78,3	17,9
Sélectif 65 %		
A) 1,40 pour 2 et 3 1,28 >3	82,6	16,0
B) 1,40 pour 2 et 3 1,30 > 3	81,2	15,4
C) PP pour 2 et 3 1,28 > 3	79,7	13,6
D) PP pour 2 et 3 1,30 >3	78,3	13,0

Naylor et al, NEJM 1997 ; 337 : 1591-6

Nouveaux critères de dépistage ADA

Facteurs de risque	Bas risque	Risque moyen	Haut risque
Ethnie Diabète 1° degré ≥ 25 ans Obésité ATCD d'anomalies glucidiques	Aucun	Au moins un	de type 2 Oui Oui ou glycosurie 1° trimestre
Stratégie de dépistage	Pas de dépistage	Entre 24 et 28 SA 1°) O' Sullivan + HGPO 100g 2°) HGPO 75g	1°) dès la première consultation 2°) si négatif entre 24 et 28 SA

Risque	DG (n = 210) (%)
1) Age < 25 ans	20,0
2) Pas ATCD familiaux	38,5
3) BMI < 27	55,0
4) Blanche	73,8
1 et 2	4,7
1 et 3	8,0
1 et 4	16,3
1, 2, 3	3,5
1, 2, 4	4,9
1, 3, 4	7,8
1, 2, 3, 4	3,5

	Age < 25 ans et BMI < 25	Age ≥ 25 ans et/ou BMI ≥ 25
n	49	606
Age	21,6 ± 1,9	30,5±4,8*
Parité	0,3 ± 0,7	1,2 ± 1,2*
BMI	21,8 ± 2,2	26,5 ± 5,8*
Poids de naissance	3,3 ± 0,4	3,4 ± 0,5
Insulinothérapie (%)	16,3	19,8
Morbidité (%)	46,9	49,2
LGA (%)	4,4	12,0
SGA (%)	6,7	9,4
Césarienne (%)	2	12,4
HTA gravidique (%)	6,1	9,4

*p< 0,05

Moses, Diabetes Care 1998 ; 21, 1803-06

Quand dépister ?

→ Insulinorésistance maximale à partir de la 24^{ème} semaine et temps suffisant pour la prise en charge

↳ dépistage entre 24 et 28 SA

→ Dès la première consultation prénatale si facteurs de risque

Comment dépister ?

→ Stratégie en 2 temps :

- Test de O'Sullivan $\geq 1,30$ g/l



- HPO 100 g

G0 < 0,95 g/l

G1 < 1,80 g/l

G2 < 1,55 g/l

G3 < 1,40 g/l

critères de Carpenter et Coustan

Comment dépister ?

Stratégie en 1 temps :

→ HPO 75 g

G0 < 1,26 g/l

G2 < 1,40 g/l

Dépistage et diagnostic

Critères	Charge	G0 (g/l)	G1 (g/l)	G2 (g/l)	G3 (g/l)
NDDG					
dépistage	50		1,40		
diagnostic	100	1,05	1,90	1,65	1,45
Carpenter et Coustan					
dépistage	50				
diagnostic	100	0,95	1,80	1,55	1,40
OMS					
diagnostic	75	1,26		2,00 1,40	
4ème WI					
dépistage	50				
diagnostic A	100	0,95	1,80	1,55	1,40
ou B	75	0,95	1,80	1,55	

Méthodes alternatives

- Glycémie à jeun
- Glycémie au hasard
- HbA1c et fructosamine
- Glycémie capillaire
- Glycosurie

Glycémie à jeun

→ Etude prospective (n=520) Perucchini 1999

- valeur seuil 0,87 g/l Sensibilité 81 %
 Spécificité 76 %
 HPO chez 30 % et faux positifs 22 %

→ Etude prospective (n=5010) Reichelt 1998

- valeur seuil 0,85 g/l Sensibilité 69 %
 Spécificité 68 %
 HPO chez 35 %

→ Agarwal 2000

- valeur seuil 0,96 g/l = DG
 < 0,80 g/l : élimine le diagnostic
 test diagnostique pour les valeurs intermédiaires

Autres approches

- **Autres marqueurs que la glycémie maternelle**
- **Paramètres obstétricaux**
 - **Circonférence abdominale**
- **Insulinémie dans le liquide amniotique**

Pourquoi dépister ?

**Complications materno-foetales
à court terme :**

- **HTA gravidique et/ou prééclampsie**
- **Césarienne**
- **Macrosomie foetale**
- **Détresse respiratoire**
- **Hypoglycémie**
- **Hypercalcémie**
- **Hyperbilirubinémie**
- **Polyglobulie**

Devenir des grossesses compliquées de DG en Suède 1991-1993

Complications	DG	Total
n	3322	360 159
Mortalité périnatale (%)	0,75***	0,60
Prééclampsie (%)	5,9***	2,7
Césarienne (%)	18,5***	11,3
Prématurité (%)	5,9*	4,7
Poids \geq 4500 g (%)	8,2*	3,4
Apgar \leq 7 (%)	2,85	0,93
Détresse respiratoire (%)	0,66	0,55

* p < 0,05

***p < 0,001

Hyperglycémie modérée et complications maternofoetales

Complications	HMG	Témoins
n	131	108
HTA gravidique (%)	10,8	4,6
Césarienne (%)	17,6	10,2
Poids \geq 4000 g (%)	16,0*	7,6
LGA (%)	22,1*	11,4
SGA (%)	4,6	9,5
Apgar < 7 (%)	4,7*	0,0
Au moins 1 complication (%)	53,4**	28,7

* p < 0,05

**p < 0,01

Vambergue, Diabetic Medicine 2000 ; 17,203-8

Complications materno-foetales à long terme :

- Récurrence**
- Diabète de type 2 chez la mère**
- Obésité de l'enfant**
- Diabète chez l'enfant ?**

Prévalence du diabète et de l'intolérance au glucose dans la première année

	n	durée	DG	T (%)
Kjos 90	246	5-8 sem	10% D, 9% I	
Greenberg 95	94	6 sem	16% D, 18% I	

Prévalence du diabète et de l'intolérance dans la première année

Evaluation : 1 à 4 mois après DG (n = 1636 femmes traitées)

Méthodologie : HGPO 75 g

Critères : ADA

14,1 % diabète

21,8 % hyperglycémie à jeun +
intolérance au glucose

Schaefer-Graf et al., Am J Obstet Gynecol 2002; 186: 751-6

Prévalence du diabète et de l'intolérance dans la première année

Evaluation : 3 à 6 mois après DG (n = 788 patientes traitées)

Méthodologie: HGPO 75 g

Critères : ADA

74,6 % normal

5,8 % hyperglycémie à jeun

10,4 % intolérance

3,7 % HGJ + intolérance

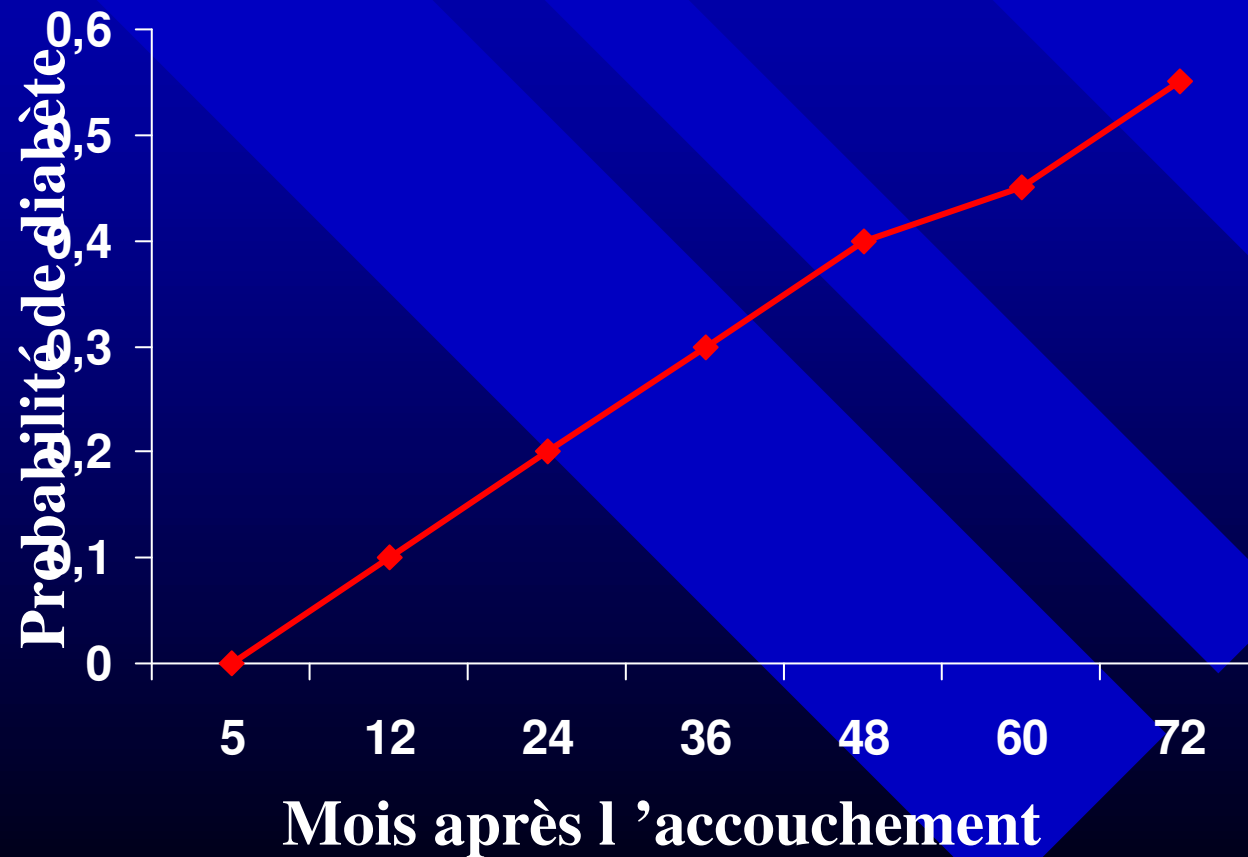
5,4 % diabète

Pallardo et al., Diabetes Care 1999 : 22 : 1053-1058

Prévalence du diabète et de l'intolérance au glucose à distance du post partum

	n	durée	DG (%)	T (%)
O'Sullivan 89	615	22-28 ans	36 D	5,5 D
Dornhorst 90	56	6-12 ans	39 D, 25 I	
Henry 91	881	17 ans	12 D, 16 I	
Damm 92	241	2-11 ans	17,4 D, 17 I	5,3 I
Coustan 93	350	10 ans	7 D, 4 I	
Metzger 93	274	5 ans	41 D, 16 I	
Kjos 95	671	7 ans	22 D	

Incidence cumulative du diabète de type 2 après un diabète gestationnel



Kjos et al, Diabetes, 1995:586-591

Facteurs prédictifs de l'apparition d'un diabète

FACTEURS CLINIQUES

- Ethnie
- Age de la mère
- Poids de naissance de la mère
- Histoire familiale de diabète
- Degré d'obésité au moment de la grossesse et prise de poids
- Survenue précoce du DG pendant la grossesse
- Recours à une insulinothérapie
- Accouchement prématuré
- Survenue d'autres grossesses

FACTEURS BIOLOGIQUES

- Glycémie à jeun et post charge au moment du diagnostic de DG
- Insulinopénie au moment du diagnostic
- Glycémie à jeun et aire sous courbe HGPO post partum

Facteurs prédictifs de l'apparition d'un diabète

ATCD de DG 29,1%

Age gestationnel lors de HGPO

≤ 19,1 21,4%

> 31 8,7%

Glycémie jeun en dehors d'un test diagnostique ≥1,05 g/l 19,7%

Test de O' Sullivan

≤ 1,55 g/l 2,6% de diabète

>1,55 et ≤ 1,75g/l 6,9 %

>1,75 et ≤ 2,02 g/l 11,8%

>2,02 g/l 27,3%

Glycémie à jeun de HGPO

≤ 0,95 g/l 0,5% de diabète

> 0,95 et ≤ 1,08g/l 5,9%

>1,08 et ≤ 1,21 g/l 12,7%

>1,21 g/l 19,7 %

Schaefer-Graf et al., Am J Obstet Gynecol 2002: 186: 751-756

Facteurs prédictifs de l'apparition d'un diabète

Evaluation 3 à 6 mois après DG (n = 788)

HGPO 75 g

Facteurs prédictifs

BMI > 27 avant la grossesse OR=8,66 IC 95% (2,27-32,9)

Nombre de valeurs anormales de HGPO OR=3,03 IC 95% (1,43-6,37)

C peptide/glucose OR=0,46 IC 95% (0,25-0,85)

Prévalence du diabète après un diabète de type 2 chez les femmes ayant fait un DG

Analyse de la littérature de Janvier 1965 à Août 2001

28 études: critères diagnostic du DG et du diabète de type 2
incidence cumulative
facteurs prédictifs

Résultats: incidence cumulative de 2,6% à 70%
délai de 6 semaines à 28 ans

Analyse multivariée sur ethnie, durée de suivi et tests

Kim C, et al. Diabetes Care, 2002;25:1862-1868

Prévalence du diabète après un diabète de type 2 chez les femmes ayant fait un DG

Conclusions

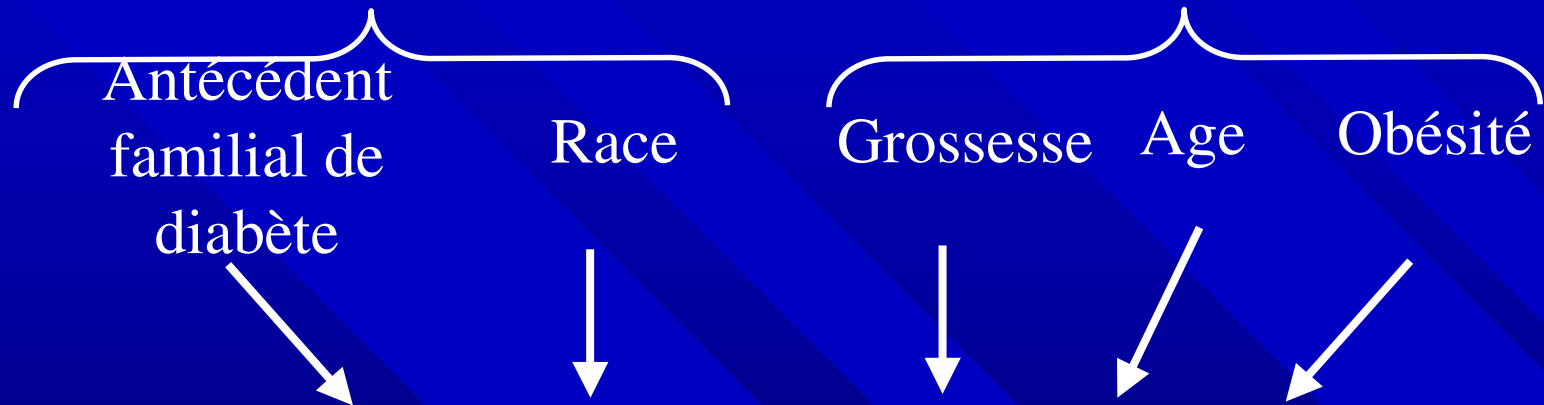
Incidence cumulative augmente de façon importante dans les 5 premières années et apparaît en plateau après 10 ans.

Facteur prédictif le plus fréquemment associé au risque ultérieur de type 2: glycémie a jeun élevé au moment du diagnostic

Kim C, et al. Diabetes Care, 2002;25:1862-1868

FACTEURS INNES

FACTEURS ACQUIS



Insulinorésistance
Insulinopénie relative

DG et Diabète de type 2

Diabète gestationnel et Diabète de type 2 = même entité

Etudes de prévention du diabète de type 2

Etudes de prévention (DPS, DPP, STOP-NIDDM, XENDOS) qui ont montré dans des populations intolérantes l'efficacité de:

la diététique

l'exercice physique

certaines thérapeutiques comme la metformine ou l'acarbose.

Réduction du risque de diabète de type 2 entre 30 et 60%

**Programmes de Prévention
du Diabète de type 2 chez des femmes ayant fait un DG**

Étude TRIPOD

Buchanan TA *et al.* Diabetes 2002;51:2796-2803

ETUDE TRIPOD

Critère d'inclusion

femmes intolérantes au glucose avec ATCD de DG

n=235 femmes Age moyen 35 ans BMI moyen :31 kg/m²

Méthodologie

Double aveugle Placebo versus troglitazone (400 mg/j)

Etude de insulinosécrétion et de l'insulinosensibilité HPO et HPIV

Suivi: 30 mois

Incidence annuelle de diabète: 12,3% groupe placebo
5,3 % groupe troglitazone

TRIPOD

Diminution du risque relatif de diabète 56 %



ETUDE TRIPOD

A distance de l'arrêt (entre 40 mois et 60 mois)

21 % de diabète dans le groupe placebo

3% de diabète dans le groupe traité

Réduction du risque de 92 %

Effet classe Thiazolidinediones ??? Etude PIPOD en cours

Préservation de la fonction B par le biais de la réduction de l'insulinorésistance

Recommandations en pratique clinique dans le post partum chez une femme avec DG ?

Etude du métabolisme du glucose dans le post partum (3 à 6 mois)

HGPO 75 g de glucose

Diabète si glycémie à jeun $\geq 1,26$ g/l et /ou 2 heures post charge $\geq 2,00$ g/l

Hyperglycémie à jeun si glycémie à jeun comprise entre 1,10 g/l et 1,25 g/l

Intolérance au glucose si glycémie à jeun $< 1,25$ g/l et glycémie 2 heures post charge comprise entre 1,40 g/l et 1,99g/l

DEVENIR PEDIATRIQUE: risque d'obésité

- **Travaux expérimentaux : environnement intra utérin**

Rats avec une alimentation riche en hydrates de carbone sont hyperinsulinémiques et hyperglycémiques pendant la gestation

Malgré une alimentation normale, la progéniture devient hyperinsulinémiques et obèses à l'âge adulte

Satyaprasad V et al., Am J Physiol 1995;269:731-738

DEVENIR PEDIATRIQUE: risque d'obésité

- **Etudes chez les Indiens Pimas**

Dans l'enfance ou l'adolescence

58% d'être obèse si mère diabétique pendant la grossesse

25% d'être obèse si mère diabétique après la grossesse

17 % d'être obèse si mère non

diabétique

Pettitt et al., Diabetes 1988;37:622-628

DEVENIR PEDIATRIQUE: risque d'obésité

- Devenir d'enfants de mères diabétiques

Silverman et al., Diabetes Care 1995:18:611-617

à 8 ans: 50% sont obèses

à 16 ans: persistance chez la moitié

Whitaker et al. Pediatrics 1998:101:1-7

pas de différence entre enfants de mères avec un DG(n=58) traité par diététique et enfants de mères sans DG (n=257)

DEVENIR PEDIATRIQUE: risque d'obésité

7981 filles et 6900 garçons de 9 à 14 ans « Growing Up Today Study »

Informations issues Nurses' Health Study II

N=465 enfants de mères avec un DG entre 9 et 14 ans

Surpoids BMI>95th percentile et à risques si entre 85 et 95th

9,7% en surpoids et 17,1% à risque si DG vs 6,6% et 14,2% respectivement

Analyse multivariée âge, sexe, Tanner, activité physique, Télé, allaitement, BMI maternel, prise énergétique

Chaque ↑ de 1Kg du PDN ↑ de 30% la prévalence du surpoids, après ajustement sur le BMI de la mère

Gillman MW et al, Pediatrics,2003:111:221-226

DEVENIR PEDIATRIQUE: risque d'obésité

Mères DG versus non DG OR 1,4 (1,1-2,0)

Mère DG :risque de surpoids à l'adolescence

Effet du DG sur l'obésité: altération du métabolisme maternofoetal dans la genèse de cette obésité

DG= facteur de risque

Anomalies métaboliques postnatales responsables de l'obésité

Gillman MW et al, Pediatrics,2003;111:221-226

DEVENIR PEDIATRIQUE: risque de diabète

- **Travaux expérimentaux : environnement intra utérin**

Effet délétère de l'hyperglycémie chronique pendant la gestation et le risque de diabète

Van Assche et al., J Perinatal Med 1998;26:337-346

- **Etudes chez les Indiens Pimas**

A 20 ans

45,5% d'enfants de mères diabétiques sont diabétiques

8,6 % si la mère est intolérante

1,5% si la mère est non diabétique

Pettitt et al., Diabetes 1988;37:622-628

DEVENIR PEDIATRIQUE: risque de diabète

Devenir d'enfants de mères diabétiques

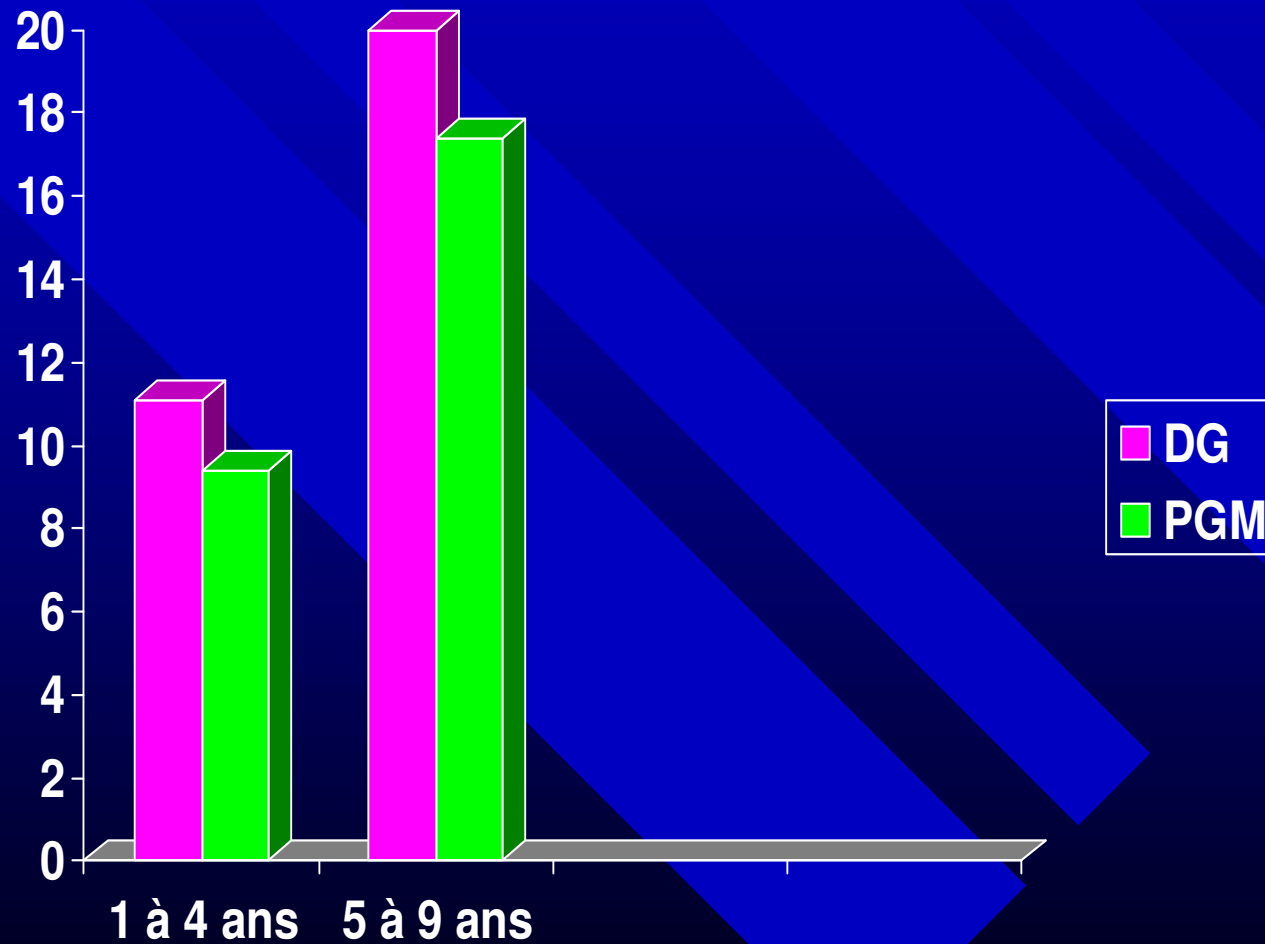
Etude CODIAB

66 % des diabétiques de type 2 ont un apparenté diabétique
implication de la descendance maternelle X 2

Thomas et al., Diabetes 1994;43:63-67

DEVENIR PEDIATRIQUE: risque de l'intolérance

OGTT DG n=69; PGM n=129



CONCLUSIONS

- **Dépistage du diabète gestationnel: isoler une population à très haut risque de type 2 et de complications cardiovasculaires**
- **Prévention du diabète de type 2 à proposer à ces femmes ou à celles ayant un ou plusieurs FR ??**
- **Enfants issus de ces grossesses à haut risque d'obésité et de diabète. Nécessité d'avoir des études épidémiologiques prospectives**
- **Traitement du DG : réduction des risques au long cours ?**