

CHAPITRE 1: PROBLÉMATIQUE

1. Le diabète gestationnel

1.1 Définition et pathophysiologie

Le DG est une hyperglycémie qui survient ou qui est diagnostiquée pour la première fois pendant la grossesse (14). Lorsqu'une femme est enceinte, une augmentation de la résistance à l'insuline s'installe normalement au cours du deuxième trimestre (15). Cette adaptation permet un meilleur transfert des nutriments au fœtus (12, 16). Une augmentation de la masse des cellules bêta du pancréas et de la sécrétion d'insuline survient généralement pour pallier à la plus grande résistance tissulaire à l'insuline (12, 17). Toutefois, chez les femmes qui développent un DG, le pancréas ne parvient pas à sécréter suffisamment d'insuline pour répondre à la demande, occasionnant ainsi des concentrations sanguines anormalement élevées de glucose (16, 18). Chez certaines d'entre-elles, ce défaut de sécrétion d'insuline se manifesterait uniquement en présence des changements physiologiques occasionnés par la grossesse (19). Cependant, dans la grande majorité des cas, il proviendrait plutôt d'altérations des cellules bêta qui seraient déjà présentes avant la grossesse et qui auraient tendance à se détériorer dans le temps (19). Chez une minorité de femmes, ces altérations proviendraient d'une dysfonction auto-immune pouvant progresser vers un diabète de type 1 (DT1) (19, 20). D'autres auraient un diabète de forme monogénique, tel que le diabète de type MODY (*Maturity onset diabetes of the young*), qui serait découvert seulement lors de la grossesse (19, 20). Toutefois, pour la majorité des femmes, l'altération des cellules bêta serait liée à la présence d'une insulino-résistance chronique et le DG serait alors considéré comme une manifestation précoce d'un DT2 (19-21). En effet, bien que les glycémies reviennent généralement à la normale dans les semaines suivant l'accouchement, les femmes avec un antécédent de DG auraient un risque sept fois plus élevé de développer un DT2 dans les années suivant la grossesse (21).

1.2 Facteurs de risque

Plusieurs facteurs ont été associés à une augmentation du risque de développer un DG. Parmi les plus connus, on retrouve le poids, l'âge, une histoire familiale de DT2, la macrosomie fœtale ou la présence d'un DG lors d'une grossesse antérieure ainsi que la parité (22).

L'adoption de certaines habitudes de vie avant et pendant la grossesse influencerait aussi le risque de DG (23-25).

1.2.1 Poids

Il a été démontré que les femmes qui ont un surplus de poids ou qui souffrent d'obésité avant la grossesse ont un risque plus élevé de développer un DG (26, 27). Le fait que l'obésité soit liée à une plus grande résistance à l'insuline pourrait expliquer cette association (27). En effet, le tissu adipeux, plus particulièrement lorsqu'il est situé au niveau abdominal, est associé à une sécrétion accrue de substances affectant la sensibilité à l'insuline telles que les acides gras non estérifiés, le glycérol, certaines hormones, cytokines et substances pro-inflammatoires (28).

1.2.2 Âge

Des données ont montré que l'incidence ou la prévalence de DG augmente avec l'âge et ce, dès l'âge de 20 ans (29, 30). Cette augmentation serait toutefois plus marquée chez les femmes de plus de 35 ans (30). Le déclin de la fonction pancréatique et de la sensibilité à l'insuline avec l'âge pourrait être mis en cause (31).

1.2.3 Histoire familiale de diabète de type 2

Le fait d'avoir un proche parent (père, mère, frère, sœur) atteint d'un DT2 est associé à un risque plus important de DG (16, 32). Ceci pourrait être expliqué en partie par l'existence de plusieurs variations génétiques liées au DT2 qui sont aussi associées au DG (16). De plus, il est possible de croire que les membres d'une même famille peuvent partager certaines habitudes de vie (activité physique, alimentation) associées autant au DT2 qu'au DG (32).

1.2.4 Macrosomie ou DG lors d'une grossesse antérieure

Une femme avec un antécédent de DG est à risque de le développer de nouveau lors de la grossesse subséquente (22, 29). Dans une revue systématique effectuée par Kim *et al.* (33), le taux de récurrence chez des femmes avec un antécédent de DG était de 30 à 80% et variait selon l'origine ethnique. Le fait d'avoir donné naissance à un bébé macrosome (plus de 4 kg à la naissance) lors d'une grossesse non compliquée par un diabète a aussi été associé au risque de développer un DG lors de la grossesse suivante (34). Une explication possible est que, même en absence d'un diagnostic de diabète, certaines femmes pourraient avoir des

concentrations de glucose plus élevées pendant la grossesse qui favoriseraient tout de même une plus grande croissance fœtale (34). Un DG pourrait alors se déclarer de manière plus franche lors d'une grossesse subséquente (34).

1.2.5 Parité

La parité, ou le nombre d'accouchements précédant une grossesse, est aussi reconnue comme étant un facteur de risque de DG (22). Toutefois, certains auteurs ont montré que cette association proviendrait surtout du fait que la parité soit associée à un âge plus avancé et à un poids plus élevé chez la mère, deux facteurs qui, tel qu'énoncé plus haut, augmentent le risque de DG (29, 35).

1.2.6 Habitudes de vie

Plusieurs études ont démontré un lien entre l'alimentation et le risque de DG (25). Entre autres, les chercheurs de la *Nurse Health Study II* se sont intéressés à trois modèles alimentaires bien connus : le régime méditerranéen alternatif (*Alternate Mediterranean Diet*, aMED), l'approche alimentaire pour la prévention et le traitement de l'hypertension (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*, DASH) et l'indice de la qualité alimentaire alternatif (*Alternate Healthy Eating Index*, aHEI). Les résultats ont montré que les femmes adhérant à un score plus élevé de ces trois diètes avant la grossesse avaient un plus faible risque de développer un DG (24). Par ailleurs, il a été démontré qu'un niveau plus élevé d'activité physique avant et en début de grossesse diminuait également le risque de DG (23). Une récente revue de la littérature incluant 23 études randomisées contrôlées a aussi montré que des interventions axées à la fois sur des meilleures habitudes alimentaires et l'augmentation de la pratique d'activités physiques pendant la grossesse pourraient être efficaces pour prévenir le développement du DG (36).

1.3 Critères diagnostiques

Actuellement, il y a divergence de points de vue quant à la méthode optimale à utiliser pour le dépistage du DG (37). Certains organismes recommandent un dépistage systématique pour toutes les femmes enceintes, alors que d'autres suggèrent qu'il soit limité aux femmes à risque (37). Du côté de Diabète Canada (DC), on recommande un dépistage systématique entre la 24^e et la 28^e semaine de grossesse, ainsi qu'un dépistage à tous les stades de la

grossesse pour les femmes considérées à risque (37). Par ailleurs, deux approches différentes sont suggérées pour effectuer ce dépistage :

1.3.1 L'approche privilégiée

La première approche recommandée par DC se déroule en deux étapes (**Figure 1**) (37). Premièrement, une mesure de la glycémie une heure suite à l'ingestion d'une solution de 50 g de glucose est effectuée. Une glycémie post-glucose inférieure à 7,8 mmol/L est considérée comme normale alors qu'une valeur de 11,1 mmol/L et plus constitue un diagnostic de DG (37). Lorsque la glycémie post-glucose se situe entre 7,8 et 11 mmol/L, un deuxième test doit être effectué, soit un test d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) de 75 g de glucose (37). Si au moins l'une des glycémies mesurées à jeun, une heure ou deux heures après l'ingestion de glucose est supérieure à la valeur seuil, un DG est diagnostiqué (37).

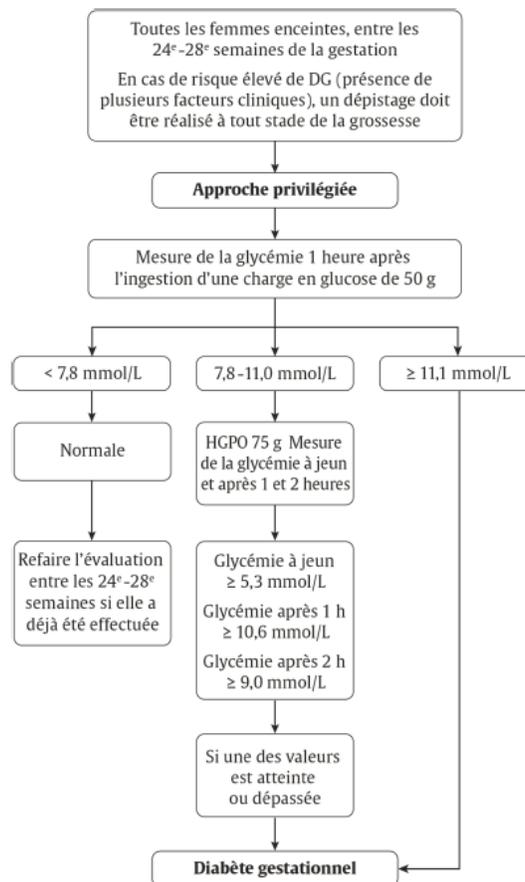


Figure 1. Approche privilégiée pour le dépistage du DG au Canada (37)

Reproduite du *Canadian Journal of Diabetes*, Vol. 37, Thompson D *et al.*, Diabète et grossesse, S556, Copyright (2013), avec la permission de Elsevier

1.3.2 L'approche alternative

Une deuxième approche en une seule étape est aussi suggérée par DC (**Figure 2**). Pour celle-ci, un seul test d'HGPO de 75 g de glucose est effectué. Les valeurs seuils sont toutefois moins élevées, donc plus sévères, que celles utilisées lors de la deuxième étape de l'approche privilégiée. Cette façon de procéder est celle qui a été recommandée par l'*International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups* (IADPSG) suite aux résultats de l'étude *Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes* (HAPO), une étude multicentrique effectuée dans neuf pays différents et ayant pour objectif de déterminer le risque de conséquences néfastes associées à différents degrés d'intolérance au glucose pendant la grossesse (37, 38). Les valeurs seuils suggérées sont celles qui ont été associées à un risque 75% plus élevé que l'enfant naisse avec certaines complications, soit un poids de naissance supérieur au 90^e percentile, un pourcentage de gras supérieur au 90^e percentile ou une concentration de C-peptide dans le sang de cordon ombilical supérieure au 90^e percentile (39).

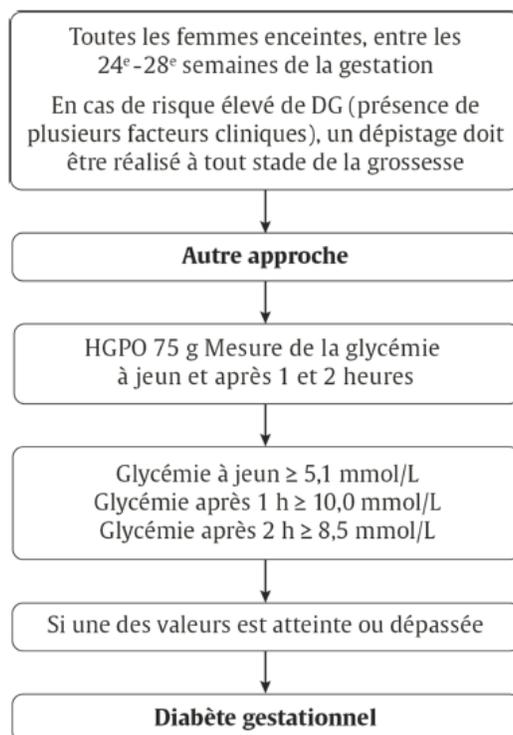


Figure 2. Approche alternative pour le dépistage du DG au Canada (37)

Reproduite du *Canadian Journal of Diabetes*, Vol. 37, Thompson D *et al.*, Diabète et grossesse, S557, Copyright (2013), avec la permission de Elsevier

1.4 Prévalence

À l'échelle mondiale, la prévalence du DG varie selon les méthodes de dépistage et les critères diagnostiques utilisés ainsi que selon l'origine ethnique de la population étudiée (40, 41). Une revue de la littérature effectuée par Zhu *et al.* (41) regroupant 77 études conduites dans 36 pays montre une prévalence allant de 2 à 25% des grossesses dans les différentes régions du monde étudiées. Par ailleurs, la prévalence de DG serait représentative de la prévalence de DT2 dans une population donnée (40). Les communautés de descendance autochtone, hispanique, sud-asiatique, asiatique ou africaine sont considérées à plus haut risque de DG et de DT2 (14). Selon des données de l'Institut canadien d'informations sur la santé, 54 naissances sur 1000 ont été compliquées par un DG lors des années 2010 et 2011 au Canada (42). Au Québec, la prévalence a triplé entre 1989 et 2012, passant de 24,7 à 75,5 naissances sur 1000 (43). Il est toutefois important de noter que des changements dans les méthodes de dépistage du DG au cours des années sont susceptibles d'avoir contribué à cette hausse (43). D'ailleurs, si la seule approche de dépistage utilisée actuellement était l'approche alternative, soit celle qui a été proposée par l'IADPSG, la prévalence de DG serait encore plus élevée (37).

2. Impact de l'exposition *in utero* au DG sur la santé de l'enfant

2.1 Période périnatale

Le DG est associé à différentes complications lors de la grossesse et de l'accouchement pouvant avoir un impact sur la santé du nouveau-né. Parmi celles-ci, on retrouve un poids et une adiposité du fœtus plus élevés, avec les complications qui y sont associées, ainsi que la prématurité et des altérations métaboliques et hématologiques (44).

2.1.1 Adiposité et poids fœtal

La macrosomie fœtale, définie comme étant un poids de naissance supérieur au 90^e percentile pour l'âge gestationnel ou de plus de 4000 g, serait trois fois plus fréquente lors des grossesses compliquées par un DG que lors des grossesses sans anomalie de la glycémie (15). Le fait de donner naissance à un bébé de poids trop élevé n'est pas souhaitable puisque cela augmente le risque de certaines complications telles que l'asphyxie et la dystocie de l'épaule (15, 44, 45). Afin de les éviter, une césarienne d'urgence peut être nécessaire dans certains

cas et cette dernière est elle-même associée à des risques pour le bébé tels que le syndrome de détresse respiratoire et la tachypnée transitoire du nouveau-né (15, 44, 46).

Afin d'expliquer pourquoi les nouveau-nés exposés au diabète lors de la période de grossesse sont plus susceptibles de naître avec un poids élevé, l'hypothèse de Pedersen (47) propose que l'hyperglycémie secondaire au diabète maternel pendant la grossesse occasionnerait, par le fait même, une hyperglycémie chez le fœtus qui amènerait ce dernier à sécréter davantage d'insuline (47, 48). La sécrétion excessive de cette hormone en association à un environnement utérin riche en glucose stimulerait la croissance fœtale et augmenterait ainsi le risque de macrosomie (15). Les résultats de l'étude HAPO permettent d'appuyer cette hypothèse (38, 44, 48). En effet, une augmentation des valeurs de glycémies mesurées chez la mère lors du test de tolérance au glucose à 24-32 semaines de grossesse était associée à une augmentation du risque que l'enfant ait un poids de naissance supérieur au 90^e percentile (38). L'augmentation des valeurs de glycémie était aussi associée au risque que la concentration de C-peptide dans le sang de cordon ombilical, une mesure représentant le niveau d'insulinémie fœtale, soit supérieure au 90^e percentile (38). Il est à noter que les femmes qui recevaient un diagnostic de DG étaient exclues de cette étude et que les analyses ont donc été effectuées chez des femmes présentant un degré moins sévère d'intolérance au glucose et ne recevant aucun traitement pour le diabète (38). En plus du glucose, les niveaux sanguins d'autres nutriments, dont les lipides, peuvent être augmentés lors d'un DG et seraient aussi susceptibles d'influencer la croissance fœtale (48-50).

Bien que le poids de naissance soit l'indicateur d'une croissance fœtale excessive le plus fréquemment utilisé dans la littérature, il ne s'agirait possiblement pas de la mesure la plus précise (48). En effet, le poids plus élevé observé chez les nouveau-nés exposés au DG proviendrait plus spécifiquement d'une augmentation de la masse adipeuse (48). Une récente méta-analyse regroupant 10 études effectuées chez des enfants nés d'une grossesse compliquée par un DG a montré que ces derniers présentaient une masse grasse et un pourcentage de gras plus élevés mesurés dans les premiers jours de vie, mais une masse maigre similaire aux enfants nés d'une grossesse non compliquée par un diabète (51). De plus, même chez des enfants exposés au DG qui avaient un poids de naissance considéré

comme normal et qui était similaire à des enfants non exposés, Catalano *et al.* (52) ont tout de même observé une masse et un pourcentage de gras plus élevés.

2.1.2 Prématurité

Les enfants exposés au DG seraient plus à risque de naître prématurément, en partie en raison de la présence concomitante d'autres conditions pouvant nécessiter un accouchement volontairement provoqué avant terme telles que la prééclampsie et la macrosomie (44-46). L'association entre le DG et le risque de naissance prématurée spontanée demeure toutefois moins claire (44, 46).

2.1.3 Altérations métaboliques et hématologiques

Tel qu'énoncé précédemment, l'hyperglycémie maternelle peut mener à l'hyperinsulinémie fœtale, augmentant ainsi le risque d'hypoglycémie néonatale (44). Cette hypoglycémie peut entraîner un manque de glucose au cerveau et occasionner des troubles neurologiques (44). Le risque de polycythémie, c'est-à-dire un taux d'hématocrite élevé, serait aussi plus important chez les enfants exposés au DG ce qui pourrait être expliqué par un moins bon transport et une plus grande consommation d'oxygène par le fœtus (44).

2.2 Enfance, adolescence et âge adulte

L'exposition au DG *in utero* pourrait aussi avoir un impact sur la santé des enfants à plus long terme, entre autres, sur le risque d'obésité, de DT2 et de maladies cardiovasculaires. Les études effectuées au sein de la communauté des Indiens Pima d'Arizona, chez qui la prévalence d'obésité, de DT2 et de DG est particulièrement élevée, sont parmi les premières à avoir vérifié cette hypothèse (53, 54). Elles ont permis de démontrer que la fréquence d'obésité et de DT2 était plus élevée chez les enfants nés d'une grossesse compliquée par le diabète et que ce phénomène ne pouvait pas être expliqué exclusivement par une plus grande susceptibilité génétique (55, 56). Depuis, plusieurs autres auteurs ont voulu voir si ces résultats étaient transposables à d'autres populations. Les prochaines sous-sections porteront sur les résultats de ces études.

2.2.1 Obésité et surpoids

Indice de masse corporelle

Tout d'abord, plusieurs auteurs se sont intéressés à l'indice de masse corporelle (IMC) ou au risque de surpoids ou d'obésité chez les enfants exposés au DG ou à un diabète préexistant (**Tableau 1**). Une revue systématique de Kim *et al.* (57) a regroupé les résultats de 12 études portant sur l'association entre l'exposition au DG et le risque de surpoids ou d'obésité (IMC > 85^e, 90^e ou 95^e percentile) pendant l'enfance. Parmi celles-ci, huit études ont montré un risque plus élevé chez les enfants exposés comparativement aux enfants non exposés (57). Toutefois, ces analyses n'étaient pas ajustées pour différents facteurs confondants (57). Seulement deux de ces huit études ont ajusté les résultats pour l'IMC maternel avant la grossesse et les associations devenaient alors non significatives (57). De leur côté, Philipps *et al.* (58) ont effectué une revue systématique et méta-analyse de neuf études portant sur l'association entre l'exposition au diabète maternel (DG, DT1 et DT2) et le score z de l'IMC des enfants. Ceux qui avaient été exposés au diabète avaient un score z de l'IMC plus élevé que ceux qui n'avaient pas été exposés (58). Encore une fois, en analysant seulement les études qui avaient ajusté pour l'IMC maternel avant la grossesse, l'association n'était plus significative (58). Plus récemment, une étude multinationale comprenant 4740 enfants de neuf à onze ans a mené à des résultats similaires, soit une association positive entre l'exposition au DG et le score z de l'IMC ou le risque d'obésité qui n'était plus significative après ajustement pour l'IMC de la mère (59). Enfin, une étude présentant les résultats d'un des centres faisant partie de l'étude HAPO n'a montré aucune association entre les valeurs de glycémies maternelles mesurées lors du test de dépistage du DG et le score z de l'IMC ou le risque de surpoids et d'obésité chez des enfants de cinq à sept ans, lorsque ajusté pour l'IMC maternel (60). Tous ces résultats portent à croire que le DG pourrait être associé à un IMC plus élevé ou à un plus grand risque d'obésité ou de surpoids chez les enfants exposés. Par contre, cette association ne semble pas indépendante de l'IMC de la mère. Il est pertinent de tenir compte de ce facteur confondant considérant que beaucoup de femmes qui développent un DG sont en surpoids (19) et qu'il est alors possible que leurs enfants soient plus susceptibles de développer un surpoids ou de l'obésité parce qu'ils ont des gènes ou des habitudes de vie qui les prédisposent à cette condition, et non pas seulement parce qu'ils ont été exposés à un environnement utérin altéré (53). De plus, même sans diagnostic de DG,

Tableau 1. Résumé des études portant sur l'IMC ou le risque de surpoids ou d'obésité chez les enfants exposés au DG ou à un diabète préexistant

| Article | Devis de l'étude | Types de diabète inclus | Participants | Variables dépendantes mesurées | Résultats avant ajustement pour l'IMC de la mère | Résultats après ajustement pour l'IMC de la mère |
|--------------------------------|---------------------------------|----------------------------|---|---|--|--|
| Crume TL <i>et al.</i> (61) | Étude de cohorte rétrospective | DG | Enfants de 6 à 13 ans | IMC | IMC plus élevé chez les enfants exposés | Association non significative |
| Kim SY <i>et al.</i> (57) | Revue systématique de 12 études | DG | Enfants de 3 à 16 ans | Surpoids ou obésité (IMC > 85 ^e , 90 ^e ou 95 ^e percentile) | 8/12 études : risque plus élevé chez les enfants exposés | 2/2 études : association non significative |
| Lawlor DA <i>et al.</i> (62) | Étude de cohorte prospective | DG, DT1, DT2 | Hommes de 18 ans (comprenant des frères) | IMC | IMC plus élevé chez les hommes ayant été exposés au diabète comparativement aux hommes non exposés (comparaison entre individus de familles différentes) IMC plus élevé chez les hommes ayant été exposés au diabète comparativement à leurs frères non exposés (comparaison entre individus de mêmes familles) | Association demeure significative Association demeure significative |
| Nehring I <i>et al.</i> (63) | Étude de cohorte rétrospective | DG | Enfants à l'âge d'entrée à l'école (5,8 ans en moyenne) | Surpoids ou obésité (définis selon les références de l'IOTF) | Risque de surpoids ou d'obésité plus élevé chez les enfants exposés | Association demeure significative |
| Philipps LH <i>et al.</i> (58) | Méta-analyse de 9 études | DG, DT1, DT2 | Enfants de 3 à 16 ans | Score z de l'IMC | Score z de l'IMC plus élevé chez les enfants exposés | Analyse sur 3 études : association non significative |
| Tam WH <i>et al.</i> (64) | Étude de cohorte prospective | DG non sévère (non traité) | Enfants de 7 ans | Surpoids ou obésité (IMC > 85 ^e percentile) | Associations entre la glycémie maternelle 1h et 2h PG lors du test d'HGPO et le risque de surpoids ou d'obésité | Associations qui demeurent significatives |

| | | | | | | |
|-------------------------------|--------------------------------|----------------------------|-----------------------|---|---|---------------------------------------|
| | | | | | Risque de surpoids ou d'obésité plus élevé chez les enfants exposés au DG | Association non significative |
| Thaware PK <i>et al.</i> (60) | Étude de cohorte prospective | DG non sévère (non traité) | Enfants de 5 à 7 ans | Score <i>z</i> de l'IMC, surpoids, obésité et obésité sévère (IMC > 85 ^e , 90 ^e , 95 ^e percentile) | Association entre le score <i>z</i> de l'IMC ou le risque de surpoids/obésité et la glycémie maternelle à jeun lors du test d'HGPO. Associations non significatives avec la glycémie 1h et 2h PG. | Associations non significatives |
| | | | | | Risque de surpoids plus élevé chez les enfants exposés. Risque similaire pour l'obésité et l'obésité sévère. | Associations non significatives |
| West NA <i>et al.</i> (65) | Étude de cohorte rétrospective | DG et DT1 | Enfants de 6 à 13 ans | Score <i>z</i> de l'IMC | Score <i>z</i> de l'IMC plus élevé chez les enfants exposés | Association non significative |
| Zhao P <i>et al.</i> (59) | Transversale | DG | Enfants de 9 à 11 ans | Score <i>z</i> de l'IMC et obésité (score <i>z</i> > +2 É-T) | Score <i>z</i> de l'IMC et risque d'obésité plus élevés chez les enfants exposés | Associations non significatives |
| Zhu Y <i>et al.</i> (66) | Étude de cohorte prospective | DG | Enfants de 7 ans | Score <i>z</i> de l'IMC et surpoids ou obésité (> 85 ^e percentile si moins de 5 ans et >2 É-T si 5 ans et plus) | Association entre chaque augmentation de 1 mmol/L de la glycémie maternelle à jeun lors du test d'HGPO et le score <i>z</i> de l'IMC ainsi qu'avec le risque de surpoids ou d'obésité | Associations demeurent significatives |

DG : diabète gestationnel, DT1 : diabète de type 1, DT2 : diabète de type 2, HGPO : hyperglycémie provoquée par voie orale, IMC : indice de masse corporelle, IOTF : Groupes de travail internationaux sur l'obésité (*International Obesity Task Forces*), PG : post-glucose, É-T : écart-type

l'obésité maternelle est associée à une moins bonne sensibilité à l'insuline et conséquemment, à des niveaux de glucose, de lipides et de marqueurs inflammatoires plus élevés, ce qui pourrait aussi altérer l'environnement dans lequel se développe le fœtus (67).

Contrairement à ce qui a été énoncé précédemment, d'autres études tendent à montrer un effet du DG qui est indépendant de l'obésité maternelle. Entre autres, Lawlor *et al.* (62) ont comparé l'IMC d'hommes de 18 ans nés d'une grossesse compliquée par un DG ou par un diabète préexistant à celui de leur frère né d'une grossesse sans diabète. Les résultats montrent un IMC plus élevé chez les hommes qui avaient été exposés au diabète et ce, même après un ajustement pour l'IMC de la mère avant la grossesse (62). Une étude comprenant 7355 enfants âgés en moyenne de six ans a montré un risque de surpoids 1,81 fois plus élevé et un risque d'obésité 2,80 fois plus élevé chez ceux qui avaient été exposés au DG même en ajustant pour l'IMC de la mère avant la grossesse et pour les habitudes de vie de l'enfant (activité physique et temps d'écoute de la télévision) (63). De plus, Zhu *et al.* (66) ont montré que, chez les enfants exposés au DG, la glycémie à jeun de la mère mesurée lors du test de dépistage du DG était associée au score z de l'IMC et au risque de surpoids ou d'obésité de l'enfant à sept ans indépendamment de l'IMC maternel. Lors d'analyses effectuées dans un autre centre participant à l'étude HAPO, Tam *et al.* (64) ont observé des résultats similaires, mais avec la glycémie maternelle une heure et deux heures après la prise de 75g de glucose lors du test d'HGPO, alors que la glycémie à jeun montrait une association significative avec le risque de surpoids ou d'obésité chez les filles seulement.

En résumé, les résultats portant sur l'impact spécifique d'une exposition *in utero* au DG sur l'IMC ou le risque de surpoids ou d'obésité demeurent contradictoires. La variabilité dans les résultats présentés dans cette section pourrait être expliquée par certaines différences au niveau de la méthodologie. L'âge des enfants, les critères diagnostiques de diabète utilisés, l'inclusion de femmes ayant un DT1 ou un DT2, le type de traitement du diabète pendant la grossesse, le contrôle glycémique, le degré de surpoids des femmes qui ont été recrutées et les facteurs confondants considérés dans les analyses sont tous des facteurs qui pourraient influencer les résultats (53, 57-59).

Composition corporelle

Bien que moins nombreuses, d'autres études se sont intéressées plus précisément à la masse ou à la quantité de tissu adipeux et au pourcentage de gras des enfants exposés au DG (**Tableau 2**). Entre autres, Chandler-Laney *et al.* (68) ont observé un pourcentage de gras, mesuré par absorptiométrie biphotonique à rayons X (DEXA), plus élevé chez des enfants exposés au DG âgés de cinq à dix ans comparativement à ceux n'ayant pas été exposés. De plus, ils ont démontré une association positive entre la glycémie maternelle mesurée lors du dépistage du DG (une heure après la prise de 50 g de glucose) et la masse grasse des enfants (69). Toutefois, leurs résultats n'étaient pas ajustés pour l'IMC de la mère. Dans l'étude de Zhao *et al.* (59), les enfants exposés au DG avaient un score z du pourcentage de gras, mesuré par bioimpédance, plus élevé mais ce résultat n'était plus significatif après ajustement pour l'IMC maternel. Dans le même sens, les résultats de Thaware *et al.* (60), de l'étude HAPO, ont montré une association entre la glycémie à jeun mesurée lors du test de dépistage du DG et la somme des plis cutanés d'enfants âgés de cinq à sept ans qui n'était plus significative après ajustement pour l'IMC de la mère. La glycémie mesurée aux autres temps du test (une heure et deux heures après la prise de 75 g de glucose) n'était pas associée à la somme des plis cutanés (60). De leur côté, Catalano *et al.* (70) n'ont pas observé d'association significative entre la glycémie maternelle mesurée lors du dépistage du DG et le pourcentage de gras des enfants, mesuré par DEXA à l'âge de six à onze ans.

À l'inverse, les analyses effectuées au sein de la cohorte du projet *Viva* ont montré une association positive entre l'exposition au DG et la somme des plis cutanés à trois ans, cette fois-ci, indépendamment de l'IMC maternel (71). De plus, les résultats de l'étude HAPO rapportés par Tam *et al.* (64) montrent une association positive entre les valeurs de glycémies maternelles à jeun, une heure et deux heures après la prise de 75 g de glucose et le risque que l'enfant ait une somme des plis cutanés supérieure au 90^e percentile à l'âge de sept ans, indépendamment de l'IMC de la mère.

Tableau 2. Résumé des études portant sur la composition corporelle d'enfants exposés au DG

| Article | Devis de l'étude | Type de diabète | Participants | Variables dépendantes mesurées | Résultats avant ajustement pour l'IMC de la mère | Résultats après ajustement pour l'IMC de la mère |
|--------------------------------------|--------------------------------|----------------------------|------------------------|---|---|---|
| Catalano PM <i>et al.</i> (70) | Étude de cohorte prospective | DG | Enfants de 6 à 11 ans. | Somme de 7 plis cutanés, masse grasse et pourcentage de gras mesuré par DEXA | Somme des plis cutanés, masse grasse et pourcentage de gras similaires entre les enfants exposés et non exposés Association non significative entre la glycémie maternelle 1h PG lors du test d'HGPO et le tertile du pourcentage de gras de l'enfant | N/A |
| Chandler-Laney PC <i>et al.</i> (68) | Étude de cohorte rétrospective | DG | Enfants de 5 à 10 ans | Pourcentage de gras total mesuré par DEXA | Pourcentage de gras plus élevé chez les enfants exposés | N/A |
| Chandler-Laney PC <i>et al.</i> (69) | Étude de cohorte rétrospective | DG | Enfants de 5 à 10 ans | Masse grasse mesurée par DEXA | Association entre la glycémie maternelle 1h PG lors du test d'HGPO et la masse grasse | N/A |
| Tam WH <i>et al.</i> (64) | Étude de cohorte prospective | DG non sévère (non traité) | Enfants de 7 ans | Adiposité élevée (somme des plis cutanés (4 plis) \geq 90 ^e percentile) | Association entre la glycémie maternelle à jeun et 1h PG lors du test d'HGPO et le risque d'avoir une adiposité élevée (association non significative avec la glycémie 2h PG) Risque d'adiposité élevée similaire entre les enfants exposés et non exposés | Associations demeurent significatives + association avec la glycémie 2h PG devient significative Association non significative |
| Thaware PK <i>et al.</i> (60) | Étude de cohorte prospective | DG non sévère (non traité) | Enfants de 5 à 7 ans | Somme des plis cutanés (tricipital, sous-scapulaire et supra-iliaque) et adiposité élevée | Association entre la somme des plis cutanés ou le risque d'adiposité élevée et la glycémie maternelle à jeun lors du test d'HGPO. Associations non significatives avec la glycémie 1h et 2h PG. | Associations non significatives |

| | | | | | | |
|------------------------------|------------------------------|------------------------------|-----------------------|--|--|--|
| | | | | (somme des plis \geq 90 ^e percentile) | Risque de surpoids plus élevé chez les enfants exposés. Risque similaire pour l'obésité et l'obésité sévère. | Associations non significatives |
| Wright CS <i>et al.</i> (71) | Étude de cohorte prospective | DG et intolérance au glucose | Enfants de 3 ans | Somme des plis cutanés (sous-scapulaire et tricéphalique) | Somme des plis cutanés statistiquement similaire entre les enfants exposés au DG ou à l'intolérance au glucose comparativement aux enfants non exposés | Somme des plis cutanés plus élevée chez les enfants exposés au DG |
| Zhao P <i>et al.</i> (59) | Étude transversale | DG | Enfants de 9 à 11 ans | Score z du pourcentage de gras mesuré par bioimpédance et présence d'un pourcentage de gras élevé (\geq 90 ^e percentile) | Score z du pourcentage de gras plus élevé chez les enfants exposés Risque d'avoir un pourcentage de gras élevé statistiquement similaire entre les enfants exposés et non exposés | Association non significative Association non significative |

DEXA : Absorptiométrie biphotonique à rayons X (*Dual-energy X-ray absorptiometry*), DG : diabète gestationnel, HGPO : hyperglycémie provoquée par voie orale, IMC : indice de masse corporelle, PG : post-glucose

Distribution du tissu adipeux

Quelques études se sont intéressées plus spécifiquement à différents indicateurs de la distribution du tissu adipeux chez les enfants exposés au diabète (**Tableau 3**). Les travaux de Crume *et al.* (61), Zhao *et al.* (59) et West *et al.* (65) ont tous démontré une circonférence de la taille plus élevée chez les enfants exposés au DG ou à un diabète préexistant comparativement aux enfants non exposés. Toutefois, seuls les résultats de West *et al.* sont demeurés statistiquement significatifs après ajustement pour l'IMC maternel (65). Les études de Zhao *et al.* (59) et de Nehring *et al.* (63) montrent toutes les deux un risque d'obésité abdominale (circonférence de la taille $\geq 90^{\circ}$ percentile) plus élevé chez les enfants exposés au DG, indépendamment de l'IMC maternel (59, 63). À l'inverse, Catalano *et al.* (70) n'ont pas observé de différence de circonférence de la taille entre les enfants exposés et non exposés au DG. Deux études ont utilisé le ratio entre le pli cutané sous-scapulaire et le pli tricipital comme mesure d'adiposité centrale et n'ont pas observé d'association significative avec l'exposition au DG après ajustement pour l'IMC de la mère (61, 71). Celle de Crume *et al.* (61) présente aussi des résultats par rapport à la quantité de tissu adipeux viscéral et sous-cutané dans la région abdominale mesurée en imagerie par résonance magnétique. Les enfants exposés au DG avaient une plus grande quantité de tissu adipeux sous-cutané, mais cette différence n'était plus significative après ajustement pour l'IMC de la mère et il n'y avait pas de différence statistiquement significative pour ce qui est du tissu adipeux viscéral (61). Enfin, Chandler-Laney *et al.* (68) ont mesuré la masse grasse du tronc ajustée par la masse grasse de la jambe, un autre marqueur d'adiposité centrale, et ont observé une valeur plus élevée pour les enfants exposés au DG. Comme pour les autres résultats de cette étude, il n'y avait pas d'ajustement pour l'IMC maternel (68).

Encore une fois, les résultats des études évaluant la composition corporelle ou la distribution du tissu adipeux des enfants exposés au DG demeurent contradictoires, possiblement pour les mêmes raisons que celles énoncées à la section portant sur l'IMC. De plus, le fait que la quantité, la masse ou la distribution du tissu adipeux n'aient pas été mesurées de la même façon dans chacune des études pourrait expliquer les différences observées.

Tableau 3. Résumé des études portant sur la distribution du tissu adipeux d'enfants exposés au DG ou à un diabète préexistant

| Article | Devis de l'étude | Type de diabète | Âge des enfants | Variables dépendantes | Résultats avant ajustement pour l'IMC de la mère | Résultats après ajustement pour l'IMC de la mère |
|--------------------------------------|--------------------------------|-----------------|-----------------------|---|--|--|
| Catalano PM <i>et al.</i> (70) | Étude de cohorte prospective | DG | Enfants de 6 à 11 ans | Circonférence de taille et rapport entre les plis cutanés | Circonférence de taille et rapports des plis cutanés similaires entre les enfants exposés et non exposés | N/A |
| Chandler-Laney PC <i>et al.</i> (68) | Étude de cohorte rétrospective | DG | Enfants de 5 à 10 ans | Masse grasse du tronc ajustée pour la masse grasse de la jambe, mesurée par DEXA | Masse grasse du tronc ajustée pour la masse grasse de la jambe plus élevée chez les enfants exposés Cette mesure était plus élevée chez les enfants exposés et en surpoids que chez les enfants présentant un seul ou aucun de ces deux facteurs. | N/A |
| Crume TL <i>et al.</i> (61) | Étude de cohorte rétrospective | DG | Enfants de 6 à 13 ans | Circonférence de taille, tissu adipeux abdominal sous-cutané et viscéral (mesuré par résonance magnétique), rapport entre le pli cutané sous-scapulaire et le pli cutané tricipital | Circonférence de taille, quantité de tissu adipeux abdominal sous-cutané et rapport des plis cutanés plus élevés chez les enfants exposés Quantité de tissu adipeux viscéral similaire entre les enfants exposés et non exposés | Associations non significatives Association non significative |

| | | | | | | |
|------------------------------|--------------------------------|------------------------------|---|---|--|---|
| Nehring I <i>et al.</i> (63) | Étude de cohorte rétrospective | DG | Enfants à l'âge d'entrée à l'école (5,8 ans en moyenne) | Obésité abdominale (circonférence de taille $\geq 90^{\text{e}}$ ou 95^{e} percentile) | Risque d'obésité abdominale (selon le 90^{e} ou le 95^{e} percentile) plus élevé chez les enfants exposés | Association demeure significative en utilisant le 90^{e} percentile, mais devient non significative en utilisant le 95^{e} percentile |
| West NA <i>et al.</i> (65) | Étude de cohorte rétrospective | DG et DT1 | Enfants de 6 à 13 ans | Circonférence de taille | Circonférence de taille plus élevée chez les enfants exposés | Association demeure significative |
| Wright CS <i>et al.</i> (71) | Étude de cohorte prospective | DG et intolérance au glucose | Enfants de 3 ans | Rapport entre le pli cutané sous-scapulaire et le pli cutané tricipital | Rapport entre les plis cutanés similaire entre les enfants exposés au DG ou à l'intolérance au glucose comparativement aux enfants non exposés | Rapport des plis cutanés plus élevée chez les enfants exposés à l'intolérance au glucose (limite du niveau de signification). |
| Zhao P <i>et al.</i> (59) | Transversale | DG | Enfants de 9 à 11 ans | Score z de la circonférence de taille et obésité centrale (circonférence $\geq 90^{\text{e}}$ percentile) | Score z de la circonférence de taille plus élevé chez les enfants exposés Risque plus élevé d'obésité centrale chez les enfants exposés | Association non significative Association demeure significative |

DEXA : Absorptiométrie biphotonique à rayons X (*Dual-energy X-ray absorptiometry*), DG : diabète gestationnel, DT1 : diabète de type 1, HGPO : hyperglycémie provoquée par voie orale, IMC : indice de masse corporelle, PG : post-glucose

2.2.3 Diabète de type 2

Une revue de la littérature effectuée par Burguet en 2010 (13) a permis de recenser les résultats de 15 études rétrospectives évaluant les antécédents familiaux d'individus atteints de DT2. Parmi celles-ci, 10 ont rapporté une transmission du DT2 plus importante du côté maternel que paternel suggérant un possible rôle de l'environnement intra-utérin dans le développement de la maladie (13). Cette même revue contient aussi un résumé des résultats de neuf études prospectives portant sur l'association entre l'exposition au DG ou à tout type de diabète et les perturbations du contrôle glycémique chez des participants âgés de 1 à 24 ans (13). Sept de ces études ont montré un risque plus élevé d'anomalies de la glycémie chez les individus ayant été exposés, bien qu'elles ne permettent pas toutes clairement d'isoler l'effet de l'environnement intra-utérin spécifique au DG par rapport à l'effet de la génétique (13) ou de l'obésité maternelle. L'étude de Clausen *et al.* (72) est parmi celles qui ont tenu compte de cette limite. Leur cohorte de 597 adultes âgés de 22 ans en moyenne, était divisée en quatre groupes : 1) les individus qui avaient été exposés au DG *in utero* et dont la mère était considérée comme ayant une prédisposition génétique élevée pour le DT2 (O-GDM); 2) ceux qui n'avaient pas été exposés au DG mais dont la mère avait une prédisposition génétique élevée pour le DT2 (O-NoGDM); 3) ceux qui avaient été exposés au DT1 (O-Type1) et 4) ceux qui ne répondaient à aucune de ces caractéristiques (O-BP) (72). Le risque d'être atteint de DT2 ou de pré-diabète était significativement plus élevé pour les groupes O-GDM, O-NoGDM et O-Type1 comparativement au groupe O-BP, même après ajustement pour la catégorie d'IMC de l'enfant et de la mère (surpoids ou poids normal) (72). De plus, le risque était plus élevé pour le groupe O-GDM comparativement au groupe O-NoGDM (rapport de cote : 1,74 [0.89–3.40]) (72). Bien que ce résultat ne soit pas statistiquement significatif, il suggère un possible effet de l'environnement intra-utérin en plus de la génétique sur le risque de DT2 ou de pré-diabète (72).

L'étude multi-ethnique *SEARCH Case-Control Study* a également permis de démontrer que les jeunes (âgés de 10 à 22 ans) qui souffraient de DT2 avaient plus de chance d'avoir été exposés au diabète *in utero* comparativement à ceux qui n'avaient pas la maladie et ce, indépendamment de la présence d'obésité maternelle (73). Tout comme pour l'étude de Clausen *et al.* (72), cette association entre le risque de DT2 et l'exposition intra-utérine au diabète était aussi indépendante de l'IMC actuel des jeunes (73). Les analyses effectuées dans

le cadre de l'étude HAPO par Tam *et al.* (64) ont montré une association entre les valeurs de glycémies à jeun, une heure et deux heures après la prise de 75 g de glucose pendant la grossesse et le risque d'anomalies de la glycémie de l'enfant à sept ans, indépendamment de l'IMC maternel.

D'autres auteurs ont étudié différents marqueurs du profil glycémique et insulinémique des enfants exposés au DG. Boerschmann *et al.* (74) ont observé une plus grande résistance à l'insuline, calculée selon le *Homeostasis model assesment for insulin resistance* (HOMA-IR) à 11 ans chez les enfants qui ont été exposés au DG comparativement à ceux qui avaient été exposés au DT1 ou qui n'avaient été exposés à aucun type de diabète. Bien que ces résultats n'aient pas été ajustés pour l'IMC de la mère, il a été démontré que l'HOMA-IR était associé à l'IMC de l'enfant, mais pas à la présence d'obésité maternelle pendant la grossesse (74). De leur côté, Holder *et al.* (75) ont observé que, parmi des adolescents obèses qui n'avaient pas d'intolérance au glucose au début de l'étude, ceux qui avaient été exposés au DG avaient une sensibilité à l'insuline similaire, mais un indice de disposition du glucose orale plus faible comparativement à ceux qui n'avaient pas été exposés, suggérant une moins bonne réponse des cellules bêta du pancréas relativement au niveau de sensibilité à l'insuline. Après un suivi moyen de 3 ans, la sensibilité à l'insuline était devenue plus faible du côté des enfants exposés au DG et un plus grand nombre d'entre eux avaient développé un DT2 ou une intolérance au glucose, malgré aucun changement au niveau de leur adiposité (75).

En résumé, certaines évidences suggèrent que les individus exposés au DG auraient un plus grand risque de développer un DT2, de l'intolérance au glucose ou du moins, de présenter certaines altérations associées à ces conditions. Plus d'études semblent nécessaires pour confirmer ces hypothèses et pour mieux distinguer la contribution respective de la génétique et de l'environnement intra-utérin dans le développement de ces altérations métaboliques.

2.2.4 Santé cardiovasculaire

Certains auteurs se sont intéressés à savoir si l'exposition au DG ou aux différents types de diabète était associée à d'autres facteurs de risque de maladies cardiovasculaires en plus de l'obésité et du diabète. L'article de Burguet cité précédemment (13) a regroupé les résultats de cinq études portant sur la pression artérielle des enfants exposés au DG. Bien que toutes ces études aient observé une pression systolique plus élevée par rapport aux enfants non

exposés, seulement deux d'entre elles (76, 77) ont rapporté une différence qui était statistiquement significative, dont l'une (77) pour laquelle la différence était significative chez les filles seulement (13). Une autre étude effectuée par West *et al.* (65) a montré une pression artérielle systolique plus élevée chez les enfants de six à treize ans exposés au diabète maternel, mais ce résultat n'était plus significatif après ajustement pour l'IMC de la mère. De leur côté, Wright *et al.* (71) ont observé une pression artérielle systolique plus élevée à trois ans chez les enfants exposés, même en tenant compte de plusieurs facteurs confondants tels l'IMC pré-grossesse et la pression artérielle de la mère en *post-partum*. Cette association semblait dépendre de l'adiposité de l'enfant, puisque la différence de pression artérielle n'était plus significative après ajustement pour la somme des plis cutanés (71). Enfin, les résultats de l'étude HAPO de Tam *et al.* (64) ont montré une association positive entre la glycémie maternelle une heure après la prise de 75 g de glucose pendant la grossesse et le risque que l'enfant ait une pression artérielle systolique supérieure au 90^e percentile à sept ans, indépendamment de l'IMC maternel. Il n'y avait pas d'association significative aux autres temps du test d'HGPO (64).

Outre la pression artérielle, Burguet (13) a aussi recensé les résultats de quatre études évaluant l'association entre l'exposition au DG et le syndrome métabolique, ce dernier regroupant un ensemble d'anomalies qui augmentent le risque de maladies cardiovasculaires (14). Chez l'adulte, le diagnostic du syndrome métabolique est posé lorsqu'un individu présente au moins trois anomalies par rapport aux mesures suivantes : 1) la circonférence de la taille, 2) les niveaux sanguins de triglycérides et 3) de cholestérol des lipoprotéines de haute densité (HDL), 4) la glycémie à jeun et 5) la pression artérielle (78). Il faut toutefois considérer que les études s'intéressant au syndrome métabolique dans une population pédiatrique, telles que celles qui ont été analysées dans la revue de Burguet (13), utilisent une adaptation de cette définition qui peut varier (13, 79). Pour ce qui est des résultats, deux des quatre études ont observé un risque de syndrome métabolique plus élevé chez les enfants exposés au DG, alors qu'une autre n'a observé aucune association significative avec le syndrome métabolique (13). La dernière étude recensée a montré une prévalence plus élevée de syndrome métabolique chez les enfants qui ont été exposés au DG et qui avaient un poids élevé pour leur âge gestationnel à la naissance comparativement aux enfants qui avaient une seule ou aucune de ces caractéristiques (80).

Des concentrations sanguines plus élevées d'E-sélectine et de molécule d'adhésion des cellules vasculaires-1 (*Vascular cell adhesion molecule-1*, VCAM1) ont été observées chez les enfants exposés au DG ou au DT1 indépendamment de l'IMC maternel et de celui de l'enfant (65). Ces deux molécules sont des marqueurs de la fonction endothéliale et seraient des prédicteurs précoces du risque cardiovasculaire (65). Des valeurs plus élevées de leptine et plus faibles d'adiponectine ont aussi été observées, mais ces différences étaient atténuées lorsque ajustées pour l'IMC de la mère (65). Bien que les résultats étaient près du seuil de significativité, aucune différence n'a été observée dans les concentrations de lipides sanguins (triglycérides, cholestérol HDL et LDL, acides gras non estérifiés) (65). Une autre étude s'est intéressée aux niveaux d'interleukine-6 et de protéine C-réactive et a rapporté que ces deux marqueurs inflammatoires n'étaient pas associés à l'exposition au DG, mais plutôt à l'exposition au surpoids maternel (81).

Bien que les études présentées dans cette section ne portent pas sur la prévalence ou le développement de maladies cardiovasculaires chez les enfants exposés au DG, elles suggèrent la présence de certains facteurs de risque de ces maladies au sein de cette population. Étant donné la grande variété des facteurs étudiés, plus d'études sont nécessaires pour confirmer les résultats.

3. Adiposité et profil de risque cardiometabolique chez l'enfant

Dans la section précédente, l'impact distinct de l'exposition *in utero* au DG sur le risque d'obésité, de DT2 et de maladies cardiovasculaires a été discuté. Il est toutefois important de considérer que ces trois conditions ne surviennent pas nécessairement de façon indépendante, mais sont bien souvent interreliées (82). Ainsi, le DT2 et les maladies cardiovasculaires ont plusieurs facteurs de risque en commun et l'ensemble de ceux-ci constitue le profil de risque cardiometabolique d'un individu (83). Le surplus de poids est connu comme étant un facteur de risque de diabète et de maladies cardiovasculaires, autant pendant l'enfance qu'à l'âge adulte (84, 85). De plus, un individu qui est en surpoids ou obèse pendant l'enfance a un risque plus élevé de l'être à l'âge adulte (85). L'IMC est une mesure couramment utilisée pour déterminer si un individu présente ou non un surpoids. Toutefois, il ne s'agit pas de la seule mesure existante pour évaluer l'adiposité (86).