Dr. Béatrice GUYARD-BOILEAU - Rémi DEUDON

Hôpitaux de Toulouse

Diabète(s) et risques vasculaires

Particularités de la prise en charge

Jeudi 19 octobre 2017

Conflits d’intérêts

- Dr. Béatrice GUYARD-BOILEAU: aucun
- Rémi DEUDON: aucun

Difficultés méthodologiques

- **POPULATION**
  - Effectifs **faibles** → études **longues** (coût, modifications des pratiques)
  - Echantillon **hétérogène** (DT1, DT2,…)
  - Modifications des **définitions** et **crit. diag.** (DG)
  - **Comorbidités** associées (HTA chronique,…)

Difficultés méthodologiques

- **CRITERES DIAGNOSTIQUES des pathologies vasculaires**
  - Hétérogénéité des **définitions**
  - Diagnostic si **protéinurie et/ou HTA préexistante** ? → pas de critères standardisés
  - **Comparaison** entre études difficile

- **STANDARDISATION +++** *Myatt - Hypertension 2014*

Difficultés méthodologiques

- **Diagnostic de PRÉ-ÉCLAMPSIE si protéinurie pré-éxistante**
  - ↑ protéinurie (mais fréquente hors pré-E…)
  - Transaminases ≥ 70 UI/L
  - Thrombocytopénie
  - HTA + céphalées sévères ou douleur épigastrique

Reece - Am J Perinatol 1998

Caritis - NEJM 1998

McCance - Lancet 2010

DT 1

Facteur de risque de pathologies vasculaires?

- **HTA chronique** (avant grossesse ou < 20 SA) — **9** %
- **HTA gravidique** (> 20 SA) — **1,5** à **11** % — OR = 1,5
- **Pré-éclampsie** — **12** à **20** % (normoA) — OR = 2 à 6
  - Précoce (< 34 SA) — HR = 1,87 IC_{95} [1,60 – 2,81]
  - Tardive++ (≥ 34 SA) — HR = 2,46 IC_{95} [2,32-2,61]

Colatrella - BPRC Endocrinology & Metabolism 2010 *Lisonkova. AJOG 2013* *Bartsch - BMJ 2016*

DT2

Facteur de risque de pathologies vasculaires?

- **HTA chronique** (avant grossesse ou < 20 SA) **17** % >> DT1
- **HTA gravidique** (> 20 SA) **1,5** à **11**% idem DT1
- **Pré-éclampsie** **8** à **15** % << DT1

Colatrella - BPRC Endocrinology & Metabolism 2010

DT1 / DT2

Facteurs prédictifs de pré-éclampsie

- **Néphropathie diabétique** (> 300 mg/24H) — **OR = 3,7 à 23,5** — *Vestgaard - J Matern Fetal Neonatal Med 2017*; *Wotherspoon - J Diabetes Complications 2016*
- **Micro-albuminurie** (30 -300 mg/24H) — **OR = 3,8 à 11,7** — *Ekbom - Diabetes Care 2001*; *Ekbom - Diabetologia 2000*
  - Pré-éxistante — **OR = 25 IC_{95} [4-165]** — *Hiilesmaa - Diabetologia 2000*
- **HTA chronique pré-existante** — **OR = 3,8 à 17,1** — *Hiilesmaa - Diabetologia 2000*
- **Rétinopathie diabétique** — **OR = 1,9 à 2,9**
- Nulliparité — ***OR = 2,7 IC_{95}[1,7-4,3]*** — *Colatrella - Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 2010*
- Antériorité du DT1 — ***OR = 1,2 IC_{95}[1,0-1,5]*** *par période 5 ans supplémentaire*

DT 1

Biomarqueurs et outils prédictifs

- **FACTEURS ANTI-ANGIOGÉNIQUES** : sensibilité faible et résultats contradictoires!!… dans le DT1

Holmes - Diabetes Care 2013

Akolekar, Nicolaides - Prenatal Diagnosis 2011

Yu - Diabetologia 2009

Powers - PLoS One 2010

- **SCORE DE PRÉDICTION?**
  - Trop faible effectif de diabètes pré-éxistants…
  - En pratique: diabète non inclus dans les modèles prédictifs de pré-éclampsie

Cohen - Hypertension in pregnancy 2014

- Très peu de diabétiques dans ASPRE (n = 25)

Henderson - JAMA 2017

- Peu d'études pour DT2

→ besoin d'études complémentaire / utilité potentielle si associés à autres marqueurs cliniques et/ou biol.

DT1 / DT2

Comment diminuer le risque de pathologies vasculaires? Aspirine?

- Intérêt probable démontré en population à haut risque (peu d'études en sous-groupe)
- Dose ≥ **75 mg/j** (effet dose) ≤ **16 SA**
  - ↓ Pré-éclampsie — RR= 0,57 IC_{95}[0,43-0,75] — *Roberge - AJOG 2016*
  - ↓ Pré-éclampsie sévère — RR= 0,47 IC95[0,26-0,83] — *Adkins - AJOG 2017*
  - ↓ RCIU — RR = 0,56 IC95[0,44-0,70] — *Moore - J Perinatol 2015*
  - Poids de naissance = (> si DT1 non vasculaire)
- MAIS non-significatifs dans le sous-groupe diabete pré-éxistant (n = 191/523)

Pas de recommandations pour les patientes diabétiques en France

MAIS RECOMMANDATION NICE et USPTF pour tous D pré-éxistant!

NICE National Institute for Health and Care Excellence

U.S. Preventive Services TASK FORCE

DT 1

Comment diminuer le risque de pathologies vasculaires? Equilibre glycémique

- Equilibre glycémique strict? (1 étude/niveau de preuve limité...)
  - ↓ Pré-éclampsie si objectif GàJ ≤ 1,20 g/L vs. 1,21-1,6 g/L ?

Middleton - Cochrane Database Syst Rev 2016

DT 1

Equilibre glycémique = $HbA1_c$ < 20 SA

- HbA1c avant grossesse: OR = 1,4 pour chaque ↑ de 1 % — *Holmes - Diabetes Care 2011*
- HbA1c <u>avant 20SA</u> et contrôle glycémique
  - Chaque ↑ 1% $HbA1_c$ (ex: 7,0 à 8,0%) → Risque PE X 1,6 — *Jensen - Diabetes Care 2010*
  - Chaque ↓ 1% $HbA1_c$ <u>dans la première moitié G</u> → Risque PE X 0,6 — *Hiilesmaa - Diabetologia 2000*
- Mais pas de modification si > 20 SA — *Wotherspoon - J Diabetes Complications 2016*
- Pas d'étude spécifique sur DT2
  - *DT1 < 15 ans + multipare + pas de néphropathie + pas de rétinopathie = risque PE idem pop gén*

DGestationnel

Facteur de risque de pathologies vasculaires?

- **HTA chronique** (avant grossesse ou < 20 SA) +++ ?
- **HTA gravidique** (> 20 SA) 8 à 15 % OR = 3,5 à 4,5
- **Pré-éclampsie** 10-18 % **OR = 1,3** IC_{95} [1,19-1,41]

ACOG Practice Bulletin 2017 *Schneider - Early Hum Dev 2012*

DGestationnel

Facteurs prédictifs pré-éclampsie/HTAG

- **Obésité avant grossesse+++** — aOR = 8,9 IC_{95} [5-16] *Barquiel - Diabetes & metabolism 2014*
- DG < 20 SA — aOR = 8,0 IC_{95} [4,3-14,9] *Phaloprakarn - J Perinat Med 2009*
- Surpoids avant grossesse — aOR = 2,0 IC_{95} [1,1-3,9] *Barquiel - Diabetes & metabolism 2014*

MARLÈNE SCHIAPPA
SECRÉTAIRE D'ETAT À L'EGALITÉ FEMME HOMME

DGestationnel

Comment diminuer le risque de pathologies vasculaires? Prise en charge “ACTIVE”?

- **Prise en charge “active” du DG?**
  - Prise en charge « active » DG → ↓ 30 à 50% risque PE ou HTAG RR = 0,66 IC_{95} [0,48-0,90] *Crowther - NEJM 2005* *Landon - NEJM 2009*
    ↓ prise de poids *Méta-analyse Hartling - Ann Intern Med 2013*
  - Méta-analyse ultérieure:
    - ↓ HTAG RR = 0,68 IC_{95} [0,53-0,87]
    - MAIS pas de différence pour la pré-éclampsie…. RR = 1,14 IC_{95} [0,24-5,45] *Méta-analyse Poolsup - PLoS One 2014*

→ besoin de données complémentaires…

DGestationnel

Comment diminuer le risque de pathologies vasculaires? Equilibre glycémique / prise de poids?

- Mauvais **équilibre glycémique** (moyenne HbA1c T3 ≥ 5,9%) **aOR = 2,5** IC_{95} [1,1-5,7]

- **Prise de poids excessive** (FdR HTAG) **aOR = 1,9** IC_{95} [5,6-15,4]
  - IMC **< 25** → > **16** kg
  - IMC **≥ 25** → > **11,5** kg
  - IMC **≥ 30** → > **9** kg

Barquiel - Diabetes & metabolism 2014

DGestationnel

Comment diminuer le risque de pathologies vasculaires? Aspirine?

- **recommandé** si
  - ATCD HTA gravidique
  - Néphropathie chronique
  - LED / SAPL
  - **Diabète type 1 ou type 2**
  - HTA chronique
- Ou si **≥ 2 FdR:**
  - Primipare
  - ≥ 40 ans
  - Dernière grossesse > 10 ans
  - IMC ≥ 35 kg/m^2 en début de grossesse
  - Histoire familiale de pré-éclampsie
  - Grossesse multiple

NICE National Institute for Health and Care Excellence

U.S. Preventive Services TASK FORCE

DGestationnel

Metformine, Glibenclamide ou Insuline?

- **METFORMINE** (+/- insuline) vs. insuline seule
  - ↓ HTAG — OR = 0,52 IC95 [0,30-0,90] — *Balsells -BMJ 2015*
  - ↓ prise de poids — −1,14 kg (−2,22 à −0,06) — *Brow - Cochrane Review 2017*
- MAIS
  - ↑ prématurité — *Gui - PloS One 2013*
  - Pré-éclampsie = pas de différence
  - Passage placentaire = peu d'étude à long terme des éventuels effets foetaux — *Romero - AJOG 2017*
- **GLIBENCLAMIDE** vs. placebo/RHD ou vs. insuline ou vs. metformine
  - Pré-éclampsie = pas de différence
  - Outcomes néo-nataux et maternels < insuline → NON RECOMMANDÉ — *ACOG Practice Bulletin - 2017*

HTA chez les femmes diabétiques

- **OBJECTIFS TENSIONELS**

ET

- PAs < 130 ou 140
- PAd < 80 ou 90

selon les recommandations (ADA, SHTHA/CNGOF)

- Surtout en cas de **néphropathie** ou **pathologie vasculaire <u>préalable</u> à la grossesse**

- **CHOIX DES THÉRAPEUTIQUES** selon les recommandations
  - Labétalol
  - Inh. Calciques
  - méthyldopa

} tous possibles en cours de grossesse

HTA chez les femmes diabétiques (2)

- **NE PAS AJOUTER DE MÉDICAMENTS QUI AUGMENTENT ENCORE LE RISQUE VASCULAIRE**
  - Eviter **venlafaxine (EFFEXOR)** = inh. recapture noradrénaline / associé risque vasculaire >
  - Pas d'**AINS** dans le post partum si HTA / encore plus si néphropathie
  - Pas de **cabergoline** dans le post partum si HTA ou risque vasculaire

- **CHOIX DES THÉRAPEUTIQUES**
  - En périconceptionnel, probablement pas de sur-risque avec les **IEC** (effet de la pathologie sous-jacente probable)
  - **Béta-bloqueurs** (tel le propranolol) : masquent les symptomes de l'hypoglycémies et associés à des plus lentes : à éviter
  - Attention aux **hypotensions** avec les **anti-HTA centraux**, surtout si **neuropathie végétative**

DT 1

Après accouchement

- Pré-éclampsie (suivi sur 11 ans)
  - HTA (50% vs. 10%)
  - Coronaropathie (12% vs. 2%)
  - IDM (7% vs. 0%)
  - Néphropathie diabétique (> 300 mg/24H) aOR = 7,7 IC_{95} [1,6-36,1]
  - Rétinopathie diabétique HR = 3,9 IC_{95} [1,3-11,3]

Gordin - Diabetologia 2007

Gordin - Acta diabetologica 2013

- $HbA1_C$ moy. T1/T2/T3 = prédictif de survenue néphropathie et de rétinopathie diab.

Gordin - Diabetologica 2007

Gordin - Acta diabetologica 2013

DG

Après l'accouchement

- ↑ Risque **DT2** ultérieur
  - ~~DG~~ / ~~PE~~ = 0,5% (dans les 5 ans)
  - ~~DG~~ / PE = 2%
  - DG / ~~PE~~ = 19%
  - DG + PE = 55% !!!

Engeland - Eur J Epidemiol 2011

- ↑ Risque **DG** ultérieur si DG + pré-éclampsie — OR = 5,9 IC_{95}[4,0-8,6] — *Lee - Plos One 2017*
- ↑ risque **HTA** ultérieure (dans les 5 ans) si ATCD HTAG ou Pré-E — OR = 2,7 IC_{95}[1,6-4,6] — *Wang - J Human Hypert 2017*

TAKE HOME MESSAGES

- Risque élevé de pré-éclampsie
- Prise en charge précoce (< 20 SA); inclusion dans des programmes d'éducation thérapeutique
- Aspirine: possiblement pas de RCT ☹ / pas de dangerosité particulière
- Contrôle tensionnel étroit (rôle dans la constitution de complications ultérieures?)
- Suivi ultérieur à adapter

MERCI POUR VOTRE ATTENTION