

CARACTERISATION DE LA FONCTION VASCULAIRE (INTIMA-MEDIA) AU COURS DU DIABETE GESTATIONNEL : EFFETS DE L'INSULINRESISTANCE GESTATIONNELLE

CHARACTERIZATION OF VASCULAR FUNCTION (INTIMA-MEDIA) DURING GESTATIONAL DIABETES: EFFECTS OF GESTATIONAL INSULIN RESISTANCE

Seck A¹, Sall OM¹, Fall AS³, Cisse F², Diaw M¹, Sow A K¹, Houndjo SD¹, Toure M¹, Coly MS⁴, Mbengue A⁴, Sarr FB⁴, Agne FD², Samb A^{1,5}, Ba A^{1,5}.

1. Laboratoire de Physiologie et d'Explorations Fonctionnelles. Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie. UCAD, Dakar.

2. Laboratoire de Biochimie et Biologie Moléculaire, Faculté de Médecine Pharmacie et Odontologie, UCAD, Dakar.

3. Laboratoire de Biologie-Hématologie, Hôpital Aristide Le Dantec-Dakar.

4. UFR Sciences de la Santé, Université de Thiès.

5. UMI 3189. « Environnement, Santé, Sociétés ». CNRS, CNRST, Université Bamako-UCAD, Dakar.

Résumé

Introduction : Le diabète gestationnel est un trouble de la glycorégulation survenant durant la grossesse. Il provoquerait une résistance à l'insuline et des troubles métaboliques pouvant induire diverses complications cardiovasculaires. L'objectif de cette étude est de caractériser l'impact de l'insulinorésistance gestationnelle sur la fonction vasculaire.

Méthodologie : Nous avons procédé à une étude descriptive, comparative, réalisée sur 60 femmes enceintes dont 35 souffrant de diabète gestationnel (G2) et 25 sans diabète (G1). Notre population était âgée entre 20 et 36 ans, et située dans la tranche d'âge gestationnel 24-38^{ème} semaine d'aménorrhée. Elle ne souffrait d'aucune autre maladie connue hormis le diabète gestationnel. Les paramètres anthropo-physiologiques (âge, poids, taille, pression artérielle (PA)) et biochimiques (glycémie, insulinémie, HOMA-IR) ont été mesurés. Au plan vasculaire, la vitesse de l'onde de pouls doigt-orteil (VOPdo) a été déterminée au pOpmètre et les indices d'hyperhémie réactive (RHI-LnRHI) à l'Endopat.

Résultats : Nos groupes étaient appariés selon l'âge, le poids, la FC et la PA. Les taux de glucose (G1:0,80±0,10; G2:1,5±0,4; p=0,0001), d'insuline (G1:6,35±4,84; G2:31,5±2,33; p=0,0001), de HOMA-IR (G1:1,31±1,05; G2:7,4±1,07; p=0,013) et de VOPdo (G1:5,99±1,23; G2:10,3±1,9; p=0,0001) étaient plus élevés dans le groupe des diabétiques. Les niveaux de RHI, LnRHI étaient plus bas chez les diabétiques (respectivement (G1:1,52±0,1; G2:1,3±0,06; p=0,04); (G1:0,4±0,06; G2:0,2±0,03; p=0,04)). VOPdo, RHI et LnRHI, étaient également corrélés à HOMA-IR (respectivement, (r=0,3369, p=0,0335, R²=0,1135); (r= - 0,8931, p=0,032, R²=0,7976); (r= - 0,8968, p=0,0001, R²= 0,8043).

Conclusion : La coexistence hyperglycémie - insulinorésistance gestationnelle serait à l'origine d'une dysfonction endothéliale et/ou d'une rigidité artérielle. Ces dernières refléteraient les modifications vasculaires précoces et prédictives d'une complication cardiovasculaire.

Mots clés : Diabète gestationnel - insulinorésistance - dysfonction endothéliale - rigidité artérielle.

Summary

Introduction: Gestational diabetes is a glycoregulation disorder occurring during pregnancy. It would cause insulin resistance and metabolic disorders that can induce various cardiovascular complications. The objective of this study was to characterize the impact of gestational insulin resistance on vascular function.

Methodology: We carried out a descriptive, comparative study, carried out on 60 pregnant women, including 35 suffering from gestational diabetes (G2) and 25 without diabetes (G1). Our population was between 20 and 36 years old, was in the gestational age group 24-38th week of amenorrhea and suffered from no other known disease except gestational diabetes. The anthropo-physiological (age, weight, height, blood pressure (BP)) and biochemical (glycaemia, insulinemia, HOMA-IR) parameters were measured. At the vascular level, the velocity of the finger-toe pulse wave (VOPdo) was determined with the pOpmeter and the reactive hyperemia indices (RHI-LnRHI) with the Endopat.

Results: Our groups were matched according to age, weight, heart rate and blood pressure. Glucose (G1:0.80±0.10; G2:1.5±0.4; p=0.0001), insulin (G1:6.35±4.84; G2:31.5±2.33; p=0.0001), HOMA-IR (G1: 1.31±1.05; G2:7.4±1.07; p=0.013) and VOPdo (G1:5.99±1.23; G2:10.3±1.9; p=0.0001) were higher in the diabetic group. The levels of RHI, LnRHI were lower in diabetics (respectively (G1:1.52±0.1; G2:1.3±0.06; p=0.04); (G1:0.4±0.06; G2:0.2±0.03; p=0.04)). VOPdo, RHI and LnRHI, were also correlated with HOMA-IR (respectively, (r=0.3369, p=0.0335, R²= 0.1135); (r= - 0.8931, p=0.032, R²= 0.7976); (r= - 0.8968, p=0.0001, R²= 0.8043).

Conclusion: The coexistence of gestational hyperglycaemia and insulin resistance can lead to endothelial dysfunction and/or arterial stiffness. The latter would reflect early vascular changes predicting a cardiovascular complication.

Keywords: Gestational diabetes - insulin resistance - endothelial dysfunction - arterial stiffness.

INTRODUCTION

Le diabète désigne un ensemble de perturbations métaboliques hétérogènes caractérisées par un état d'hyperglycémie chronique [1]. L'immense majorité des états diabétiques est constituée par une maladie assez mal définie et longtemps asymptomatique. Cette hyperglycémie est associée, à des degrés divers et par des mécanismes encore mal connus, au développement de complications micro vasculaires et à une augmentation du risque cardiovasculaire [1]. Le diabète gestationnel qui est une de ces formes d'état diabétique, est un trouble de la tolérance glucidique conduisant à une hyperglycémie de sévérité variable, débutant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse. Sa fréquence varie selon les populations et affecte globalement, 10 à 25 % des grossesses. De 1980 à 2014, son incidence mondiale a doublé et connaît une croissance plus rapide dans les pays à revenu intermédiaire à faible. Il est associé à une augmentation de la morbi-mortalité materno-fœtale pendant la grossesse mais également à plus long terme. Ainsi, le diabète gestationnel, du fait de sa progression inquiétante et de sa morbi-mortalité croissante, constitue un problème de santé publique [2]. Il est le résultat d'une incapacité de la femme enceinte à augmenter sa sécrétion d'insuline en réponse à l'insulinorésistance induite par les adaptations métaboliques de la grossesse. Pour maintenir l'homéostasie normotensive, la collaboration orchestrée des différents systèmes

vasodilatateurs est nécessaire dans les adaptations hémodynamiques systémique et locale au cours de la grossesse. Parmi ces systèmes, les tuniques endothéliale et musculaire lisse vasculaire sont décrites comme des structures impliquées dans des processus, tels que l'hémostase, l'angiogenèse, les réponses vasomotrices et inflammatoires [3].

Ainsi les variations sur le plan hormonal et hémodynamique, observées au cours du diabète gestationnel, exerceraient une influence sur le système vasculaire qui joue un rôle crucial dans le maintien de l'homéostasie générale [4,3]. Partant de ces constats, nous avons effectué cette étude dans le but de caractériser les effets de l'insulinorésistance la fonction vasculaire de femmes enceintes souffrant de diabète gestationnel, à travers l'évaluation de la rigidité artérielle et de la fonction endothéliale.

METHODOLOGIE

Nous avons procédé à une étude transversale et comparative concernant une population de femmes enceintes régulièrement suivies en consultation pré-natale. Le recrutement des patientes a été effectué au niveau des services de gynécologie du Centre Hospitalier Roi Baudouin de Guédiawaye ; de l'Hôpital Principal de Dakar ; du Centre de Santé de Dakar-Plateau et du Centre de Santé Wakhinane de Guédiawaye de Dakar. Le dosage des marqueurs ciblés et les tests d'exploration vasculaire ont été réalisés au niveau des laboratoires de Biologie-

Hématologie du CHU Aristide Le Dantec, de Biochimie et Biologie Moléculaire de la Faculté de Médecine de Dakar et de Physiologie et Explorations Fonctionnelles de la Faculté de Médecine de Dakar.

Cette étude a été réalisée sur une population de 60 femmes enceintes ayant donné leur consentement éclairé. Le protocole d'étude a été approuvé par le comité d'éthique de l'Université Cheikh Anta Diop de Dakar, Sénégal (Ref: 0051/2015/CER/UCAD). Ces femmes étaient âgées de plus de 20 ans et de moins de 36ans. Elles avaient la même tranche d'âge gestationnel comprise entre la 24^{ème} et la 38^{ème} semaine d'aménorrhée. Elles ont été réparties en 2 groupes, G1 (n=35) étant le groupe des grossesses sans diabète et G2 (n=25) celui des grossesses avec diabète (dont 5 cas de diabète gestationnel récent et 20 cas avec antécédents de diabète gestationnel durant au moins, une de leurs grossesses antérieures). Elles ne souffraient d'aucune autre maladie chronique évolutive hormis le diabète découvert au cours de la grossesse. Le groupe 1 (G1) était constitué de grossesses régulièrement suivies en consultation pré-natale, sans facteur de risque de diabète gestationnel et avec une glycémie à jeun normale. Le groupe 2 (G2) était composé de grossesses régulièrement suivies en consultation pré-natale dont le test diagnostique de diabète gestationnel est revenu positif (glycémie à jeun élevée et/ou test d'hyperglycémie provoquée par voie orale positif).

Pour chaque patiente recrutée, nous avons effectué un interrogatoire suivi d'un examen clinique complet. L'interrogatoire s'est surtout focalisé sur la recherche de facteurs de risque (âge maternel avancé (≥ 40 ans), antécédents familiaux de diabète de type 2, antécédents personnels de diabète gestationnel, d'HTA ou d'obésité, alcoolisme, tabagisme, pathologies rénales, présence d'un syndrome des ovaires polykystiques (SOPK)) et d'antécédents médicaux, gynéco-obstétricaux et/ou chirurgicaux. L'examen clinique incluait les constantes et les données anthropophysiologiques (âge, poids, taille, fréquence cardiaque(FC), pression artérielle systolique (PAS), pression artérielle diastolique (PAD), pression artérielle moyenne (PAM)). Le poids a été pris avec une pèse- personne de marque Terrillon. La taille a été mesurée à l'aide d'une toise graduée en centimètre. Un sphygmomanomètre muni d'un fréquencemètre de marque Braun Bp6000 a été utilisé pour les mesures de pression artérielle et de fréquence cardiaque.

Un prélèvement veineux à jeûn a été effectué pour chaque sujet. Les prélèvements ont été réalisés au Laboratoire de Biochimie, les matins entre 8 heures et 10 heures, après un intervalle de jeun d'au moins 10 heures. Les prises de sang ont été faites dans :

-des tubes fluorés gris (avec comme anticoagulant le fluorure de sodium et l'oxalate de potassium) destinés au dosage de la glycémie,

Dakar Med. 2023;67(1)

- des tubes secs (sans anticoagulant) pour déterminer les autres marqueurs biochimiques.

Le dosage des paramètres biochimiques a été effectué grâce au spectromètre automatique « chemistry module LEc4000 of architect system ci4100 ». Nous avons mesuré les concentrations plasmatiques en glucose et les taux sériques en insuline. L'indice de HOMA-IR (Homeostasis Model assessment of insulin resistance) a été calculé selon l'équation : $HOMA-IR = \text{Insuline } (\mu\text{UI/mL}) \times \text{Glucose } (\text{mg/dL})$

Examen vasculaire

Deux appareils ont été utilisés pour l'exploration de la fonction vasculaire de nos sujets : le pOpmètre, pour rechercher une rigidité artérielle chez les 60 sujets de notre population d'étude et l'Endopath 2000, pour évaluer la fonction endothéliale sur un sous-échantillon de 14 sujets. Avant de procéder aux différentes mesures, nous nous sommes assuré au préalable que les patientes étaient à jeun au moins 4 heures avant la séance et se sont abstenues pendant au moins 8 heures, de consommer de la caféine, du tabac, des vitamines ou des médicaments qui pourraient transitoirement modifier le tonus vasculaire. Afin de minimiser les risques de fluctuations vasculaires, l'étude a été menée dans une pièce calme avec une luminosité constante (plutôt sombre qu'éclairée) et une température stabilisée entre 22 et 23°C.

Pour le bon déroulement de l'examen et l'obtention de résultats fiables, le sujet est allongé

en décubitus dorsal pendant le temps de la mesure.

Les troubles ciblés sont la dysfonction endothéliale et la rigidité artérielle.

L'examen au pOpmètre

L'appareil utilisé pour évaluer la rigidification vasculaire de nos gestantes, est le pOpmètre® 300 ENR-DT-07 V2β 22032016 conçu, testé et approuvé selon les normes internationales NF EN60601-1(éd.3) and EN00601-12:2007. Le pOpmètre® 300 est un dispositif médical non-invasif destiné à la mesure de la Vitesse de l'Onde de Pouls doigt-orteil (VOPdo). La principale fonction de ce système est de déterminer le décalage temporel entre l'onde de pouls du doigt et celle de l'orteil, pour évaluer à partir de la taille du patient, la vitesse de propagation de l'onde de pouls. La machine est connectée au sujet par des capteurs photodiodes. Les conditions d'utilisation du pOpmètre sont celles des recommandations de la société européenne de cardiologie et de la société européenne d'hypertension artérielle (European Society of cardiology (ESC) and hypertension (ESH)), concernant la mesure de la pression artérielle et de la rigidité artérielle.

Le mode opératoire est le suivant :

-d'abord, la taille est mesurée à l'aide d'une toise graduée ;

-ensuite, le sujet est au repos, allongé en position décubitus dorsal pendant 10 minutes, sans

parler ni dormir en veillant à ce que les orteils ne refroidissent pas en les couvrant.

- Les capteurs sont positionnés sur l'index et le 2nd orteil du même côté du patient, en amont de la pulpe, en aval de l'inter-phalangienne distale. - La mesure est effectuée pendant une durée supérieure au cycle respiratoire (5-6 secondes). L'appareil génère l'analyse automatique des résultats de l'examen.

Nous nous sommes référés aux normes de la « Reference values for Arterial Stiffness Collaboration » pour évaluer la VOPdo selon l'âge et déterminer ainsi l'existence ou non d'une rigidité artérielle (RA) définie par les valeurs mesurées de la VOPdo par rapport aux valeurs normales prédictives [5].

L'examen à l'Endopat 2000

L'appareillage utilisé est l'Endopat 2000 recording version 3.5.4 ; analysis version 3.5.4 (2.0).

Son principe de fonctionnement est basé sur la mesure non invasive du tonus artériel périphérique à l'aide de bio-capteurs à usage unique placés sur les index des deux mains.

L'examen consiste à mesurer les changements de tonalité médiés de l'endothélium dans les voies vasculaires. Ces changements de tonalité artérielle sont provoqués en créant une réponse hyperhémique induite par une occlusion standard de 5 minutes de l'artère brachiale réalisée grâce à un brassard gonflable.

Le brassard est positionné sur le bras non dominant au niveau de la partie inférieure près

du pli du coude. Les bio-capteurs de l'Endopat sont ensuite placés sur les index des deux bras après vérification de la taille des ongles et de l'état de la peau.

Le test dure 15 minutes : après enregistrement de la ligne de base pendant 5 mn, une occlusion vasculaire de 5 mn est réalisée par gonflement du brassard ; puis après dégonflement l'enregistrement est poursuivi pendant 5 mn jusqu'au retour à la ligne de base. Un rapport post-occlusion/pré-occlusion est calculé par le logiciel Endopat. Le résultat calculé automatiquement donne les indices de la fonction endothéliale dénommés : Indice d'Hyperhémie Réactive (RHI) et son logarithme (LnRHI). Ces indices traduisent les capacités de vasodilatation endothélium-dépendantes des vaisseaux sanguins du sujet et permettent ainsi de détecter la dysfonction endothéliale au stade infra clinique. Dans les conditions physiologiques, une réponse post occlusive se manifeste par une dilatation dépendante de l'endothélium qui se traduit par une augmentation de l'amplitude du signal PAT. Les valeurs normales de RHI et LnRHI sont celles comprises dans les intervalles]1,67 - 2] et] 0,51-0,70]. Une valeur de RHI inférieure à 1,67 est considérée comme témoin d'une dysfonction vasculaire. En d'autres termes, l'EndoScore™ est normal si $RHI > 1,67$ ou $LnRHI > 0,51$ et EndoScore™ est anormal si $RHI > 1,67$ ou $LnRHI \geq 0,51$ [6].

Tests statistiques

Les variables étudiées sont exprimées en moyennes \pm écart-types, en valeurs absolues et en pourcentages. Les tests de Fisher et de student sont utilisés dans la comparaison des moyennes obtenues entre les deux groupes de notre population d'étude. Le logiciel Biosta TGV version 3.3 (R Core Team, 2016) a été utilisé pour la détermination des liens entre les variables mesurées grâce à la corrélation de Pearson (r) associée au coefficient de détermination (R) mesurant la qualité de prédiction de la régression linéaire. Les résultats sont considérés comme étant significatifs pour une valeur seuil de $p \hat{A}$ 0,05.

RESULTATS

Variabiles anthropo-physiologiques

Le tableau I représente les moyennes des constantes anthropométriques et physiologiques mesurées. La moyenne d'âge de la population d'étude était de 29,2 \pm 3,4 ans pour le groupe diabète gestationnel, et de 27,88 \pm 4,31 ans pour le groupe témoin. Les paramètres anthropo-physiologiques, hormis le poids et la fréquence cardiaque (FC) n'ont pas révélé de différence significative entre les deux groupes. Mais, il est à noter que les moyennes de pressions artérielles, de poids, ainsi que la fréquence cardiaque étaient normales dans les deux groupes.

Données biologiques

Le tableau II met en évidence les marqueurs biologiques explorés dans notre étude

Les taux de glucose, d'insuline et l'indice de HOMA montrent que les anomalies prédominent significativement, dans le groupe de diabète gestationnel.

Données vasculaires

Les paramètres de dysfonction endothéliale (RHI) et de rigidité artérielle (VOPdo) sont exprimés sur la figure 1.

La moyenne de la vitesse de l'onde de pouls du groupe diabète gestationnel est significativement supérieure à celle du groupe témoin. Quant aux moyennes de RHI et LnRHI, elles sont plus élevées dans le groupe de grossesse normale.

Le tableau III rapporte la répartition de la population de notre sous-échantillon selon l'existence ou non d'anomalies vasculaires et le(s) type(s) de dysfonctionnement observé(s).

Comparé au groupe témoin, la population diabétique :

- a présenté plus de cas de dysfonction endothéliale isolée (57% vs 43%),

- n'a pas décelé de rigidité artérielle isolée : tous les cas de rigidité artérielle sont accompagnés d'une dysfonction endothéliale,

- a montré plus de cas de coexistence rigidité artérielle et dysfonction endothéliale (43% vs 14.3%).

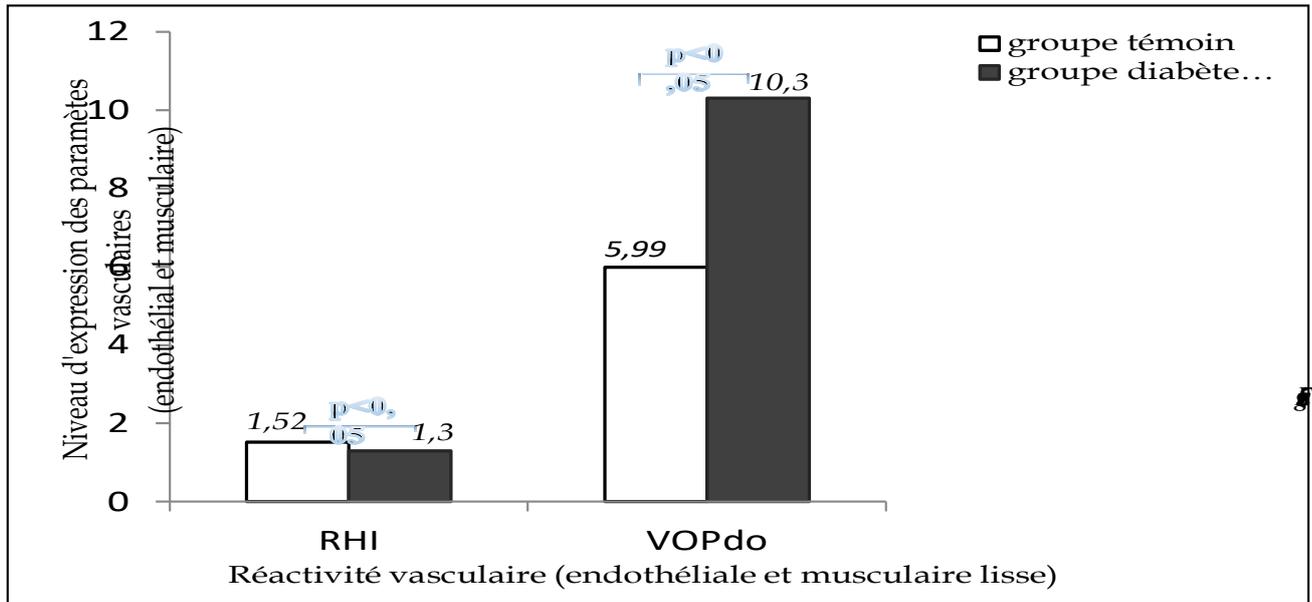
La répartition des anomalies vasculaires selon le statut diabétique ou non est matérialisée dans le Tableau IV.

Tableau I: Moyenne des constantes anthropométriques et physiologiques

Constantes anthropométriques et physiologiques	Groupe témoin	Groupe diabète gestationnel	p
Age (ans)	27,88+/-4,31	29,2+/-3,4	0.103
Poids (kg)	72,28+/-3,45	76,1+/-5,8	0.002
Taille (m)	1,68+/-0,03	1,7+/-0	0.488
PAS (mmHg)	119,84+/-6,76	121,5+/-7,6	0.191
PAD (mmHg)	73,64+/-5,92	71,8+/-7,9	0.165
PAM (mmHg)	89,04+/-5,34	88,4+/-7,4	0.350
FC (bpm)	84,36+/-10,52	77,8+/-4,0	0.0008

Tableau II: Moyenne des variables biologiques

Paramètres biologiques	Groupe témoin	Groupe diabète gestationnel	P
Glucose (g/l)	0,80+/-0,10	1,5+/-0,4	< 0.0001
Insuline (μ U/ml)	6,35+/-4,84	31,5+/-23,3	< 0.0001
HOMA-IR	1,31+/-1,05	7,4+/-10,7	0.013



RHI : Indice d'Hyperhémie Réactive

VOPdo : Vitesse de l'Onde de Pouls doigt-orteil

1: Expression des paramètres de dysfonction endothéliale (RHI) et de rigidité artérielle (VOPdo)

Tableau III: Répartition de la population selon l'existence ou non d'anomalies vasculaires et le(s) type(s) de dysfonctionnement

	Dysfonction endothéliale sans rigidité artérielle		Rigidité artérielle sans dysfonction endothéliale		Rigidité artérielle et dysfonction endothéliale		VOP normale et RHI normale	
	n	%	N	%	n	%	n	%
Grossesse normale	3	43	2	28.5	1	14.3	1	14.3
Grossesse diabétique	4	57	0	0	3	43	0	0

Dans le groupe témoin, 57% des grossesses, ont des valeurs de RHI inférieures à la normale (confirmation d'une dysfonction endothéliale). Pour la VOPdo, 43% des grossesses contrôles ont des valeurs de VOPdo supérieures à la normale (confirmation d'une rigidité artérielle). Concernant le groupe diabétique, toutes les patientes (soit 100%) ont des valeurs de RHI anormales traduisant une dysfonction endothéliale. Pour la VOP, 43% ont présenté des valeurs supérieures à la normale, témoins d'une rigidité artérielle.

Relations entre paramètres de dysfonction vasculaire et indice d'insulinorésistance

La figure 2 met en évidence l'étude de la relation entre la vitesse de l'onde de pouls doigt-orteil (VOPdo) et l'indice d'insulinorésistance de HOMA (figure 2).

Les analyses univariées ont montré que la VOPdo était positivement corrélée à l'indice de HOMA-IR ($r=0.3369$; $p=0.0335$).

La détermination de la régression linéaire a révélé que l'indice de HOMA-IR était indépendamment associé au niveau de VOPdo ($R^2=0.1135$; $p=0.0335$).

L'étude de la relation entre RHI-indice d'insulinorésistance de HOMA-IR (A') et LnRHI-indice d'insulinorésistance de HOMA-IR (B') est matérialisée sur la figure 3.

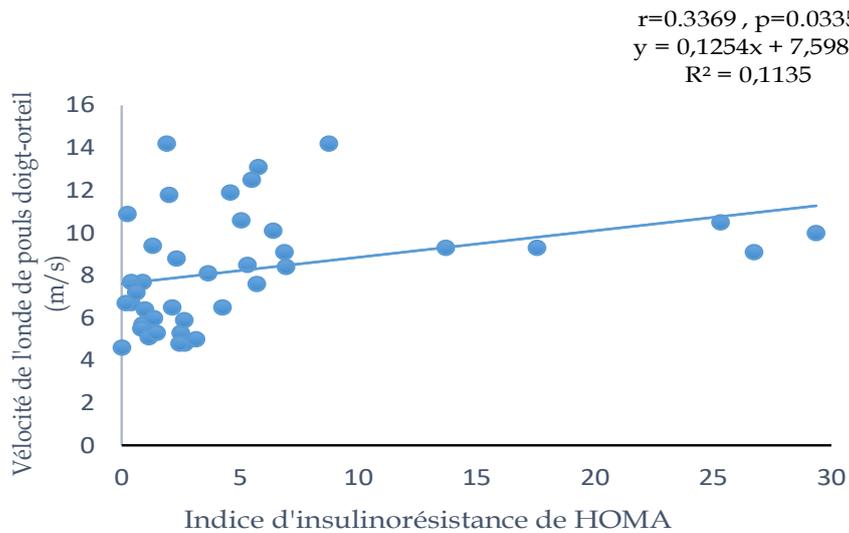
Les analyses univariées ont montré que RHI et LnRHI étaient négativement corrélées à l'indice de HOMA-IR (respectivement : ($r= - 0.8931$; $p<0.0001$) et ($r= - 0.8968$; $p<0.0001$)).

La détermination de la régression linéaire a révélé que l'indice de HOMA-IR était indépendamment associé aux niveaux de RHI et de LnRHI (respectivement : ($R^2 = 0.7976$; $p<0.0001$) et ($R^2 = 0.8043$; $p<0.0001$)).

DISCUSSION

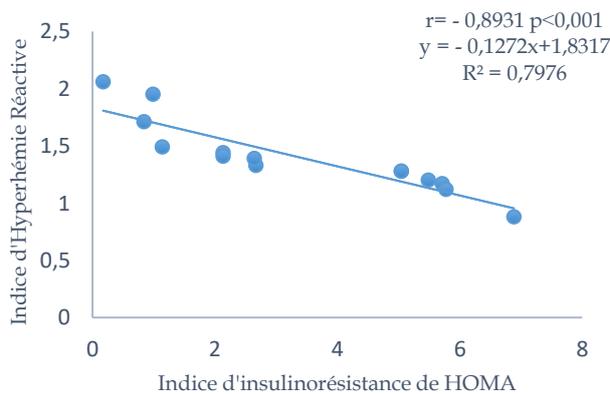
Profil anthropophysiologique et métabolique de nos grossesses diabétiques

Notre population d'étude était composée de femmes enceintes âgées de 20 à 36 ans. Elles étaient situées dans la tranche d'âge gestationnel 24-38^{ème} semaine d'aménorrhée. En dehors du diabète gestationnel, elles ne présentaient aucun autre antécédent de maladie ou de facteur de risque cardiovasculaire. Des études ont montré que certains facteurs tels que l'âge avancé (≥ 39 ans), l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie, le tabac, les pathologies rénales et cardiovasculaires, affectent la fonction vasculaire [4]. De ce fait, pour s'assurer que l'effet sur les vaisseaux soit exclusivement dû au diabète gestationnel, nous avons opté d'exclure les femmes enceintes présentant ou ayant présenté un quelconque risque cardiovasculaire qui pourrait modifier la fonction vasculaire. Des études ont suggéré que les modifications circulatoires surviennent le plus souvent au troisième trimestre de grossesse [7]. Partant de ce constat, nous avons choisi pour notre étude, d'inclure uniquement les grossesses d'âge gestationnel supérieur ou égal à 24 semaines d'aménorrhée.

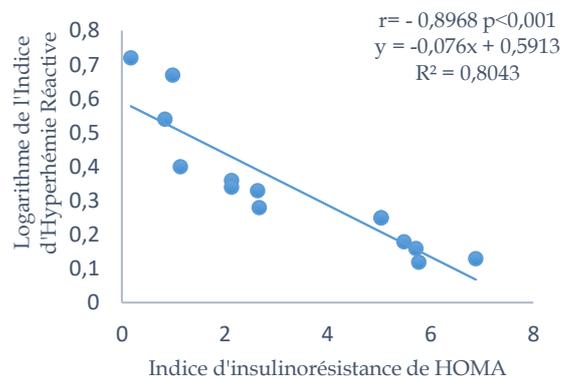


r : coefficient de corrélation
p : p-value: seuil de significativité \hat{A} 0.05
*R*²: coefficient de mesure de la qualité prédictive de la régression linéaire

Figure 2 : Relation entre la VOPdo et l'indice d'insulinorésistance de HOMA



(A')



(B')

r : coefficient de corrélation
p : p-value: seuil de significativité \hat{A} 0.05
*R*²: coefficient de mesure de la qualité prédictive de la régression linéaire

Figure 3: Relation entre RHI- indice d'insulinorésistance de HOMA-IR (A') et LnRHI- indice d'insulinorésistance de HOMA-IR (B')

Sur le plan métabolique, nos résultats ont révélé que les grossesses diabétiques étaient hyperglycémiques, hyperinsulinémiques, insulino-résistantes avec un indice de HOMA élevé. Ces observations sont en accord avec les données de certains auteurs qui ont trouvé qu'un indice de HOMA ≥ 2.4 , exprimait une insulino-résistance sous-jacente [8]. Cette dernière encore appelée insensibilité à l'insuline, va systématiquement entraîner l'élévation du taux d'insuline circulant. C'est ainsi que plusieurs études relient l'hyperinsulinémie à l'insulino-résistance, à l'exception d'un déficit sécrétoire en insuline [9]. Cette résistance à l'insuline est également associée à des troubles métaboliques et à un haut risque cardiovasculaire habituellement retrouvés dans l'hypertension artérielle, le diabète de type 2 hypertendu et le diabète gestationnel [10, 7].

Au regard du système vasculaire, des études antérieures ont montré que le diabète survenu en cours de grossesse, semble augmenter significativement le risque de survenue de pathologies cardiovasculaires chez des femmes ayant eu des antécédents de diabète gestationnel [10].

Par ailleurs, il a été prouvé qu'au-delà des facteurs de risque habituels, l'indice d'hyperhémie réactive (RHI) et la vélocité de l'onde de pouls (VOP) représentent des facteurs prédictifs précoces de morbi-mortalité cardiovasculaire [3, 11]. D'où le double intérêt d'évaluer la fonction endothéliale par la mesure de RHI-LnRHI et la rigidité artérielle

par la mesure de la VOPdo, au cours du diabète gestationnel.

Profil vasculaire de nos grossesses diabétiques et étude de la relation insulino-résistance - dysfonction vasculaire

Cette présente étude montre que la VOPdo est plus élevée dans le groupe de diabète gestationnel. Ce qui traduit une augmentation de la rigidité artérielle. Nos résultats corroborent ceux des travaux antérieurs selon lesquels le diabète gestationnel et le diabète de type 2, exposent à une augmentation de la rigidité artérielle [12].

Dans notre population de diabète gestationnel, nous avons retrouvé une corrélation positive entre la VOPdo et l'indice d'insulino-résistance de HOMA.

De plus, ces grossesses compliquées d'insulino-résistance, sont indépendamment associées à l'augmentation de la rigidité artérielle maternelle.

Contrairement à ces résultats, Bulzico et al. et Salmi et al ont trouvé que leurs grossesses diabétiques ne présentaient pas une augmentation significative de leur rigidité artérielle [13, 14]. Cependant, il est à souligner que dans leurs études, leur population n'était composée que de grossesses exposées pour la première fois à l'hyperglycémie gestationnelle. A l'opposé des populations de Bulzico et Salmi, la majorité de nos gestantes diabétiques a déjà eu une histoire de diabète dans leurs grossesses antérieures. Ainsi, le paradoxe concernant les résultats relatifs

à la rigidité artérielle, pourrait être expliqué par la brièveté du temps d'exposition à l'hyperglycémie chez ces grossesses diabétiques nouvellement diagnostiquées.

L'évaluation de la fonction endothéliale au sein d'un échantillon de notre population d'étude, a révélé des valeurs de RHI-LnRHI plus basses dans le groupe de diabète gestationnel. Ce qui traduit la présence d'une dysfonction endothéliale qui s'exprime généralement sous la forme d'une détérioration de la relaxation dépendante de l'endothélium avec diminution de RHI-LnRHI [3]. Nos résultats rejoignent ceux de plusieurs études qui ont affirmé que le diabète gestationnel serait associé à un dysfonctionnement endothélial [3]. D'autres auteurs ont également montré que les femmes ayant des grossesses compliquées de diabète gestationnel présentent une altération de la fonction endothéliale. Et ce dysfonctionnement endothélial serait lié à la dysrégulation du métabolisme du glucose [15].

Dans notre étude, nous avons retrouvé dans la population de diabète gestationnel, des corrélations négatives entre la RHI, le LnRHI et l'indice d'insulinorésistance de HOMA. Ce lien entre la résistance à l'insuline dans le DG et le dysfonctionnement endothélial a été également établi chez les grossesses diabétiques [16].

Etude de la coexistence dysfonction endothéliale – rigidité artérielle au cours du diabète gestationnel

De nos résultats, il est ressorti plus de cas de dysfonction endothéliale isolée dans la population

diabétique (57% vs 43%). Chez ces grossesses diabétiques, il n'y a pas eu de rigidité artérielle isolée. Tous les cas de rigidité artérielle sont accompagnés d'une dysfonction endothéliale.

Cela nous permet d'affirmer que la dysfonction endothéliale apparaîtrait plus précocement que la rigidité artérielle.

Ce constat rejoint l'idée selon laquelle, le dysfonctionnement endothélial, manifestation précoce de beaucoup de pathologies vasculaires, serait à l'origine d'un phénotype pro-inflammatoire et pro-thrombotique qui peut jouer un rôle précoce dans la physiopathologie des maladies cardiovasculaires [17]. De ce fait, la dysfonction endothéliale est considérée comme l'étape la plus précoce de l'athérogenèse, participant à l'initiation et au développement de la plaque athérosclérotique et précédant les premières manifestations cliniques athéro-thrombotiques [16].

Comparé à la population normale, il a été observé plus de cas de coexistence rigidité artérielle - dysfonction endothéliale dans notre population de grossesses diabétiques (43% vs 14.3%).

Au vu de ce résultat, on peut retenir que : 1- la présence d'une dysfonction endothéliale pourrait contribuer à faciliter la survenue d'une rigidité artérielle. 2- le risque de développer des pathologies vasculaires serait plus élevé chez les grossesses diabétiques. Ces affirmations vont dans le même sens que ceux de certains auteurs selon lesquels le diabète gestationnel semble aussi augmenter significativement le risque de

survenue de pathologies cardiovasculaires chez des femmes ayant eu des antécédents de diabète gestationnel [10].

CONCLUSION

Le diabète gestationnel apparaît comme un risque cardiovasculaire notable. L'endothélium, qui participe au contrôle de nombreuses fonctions vasculaires, serait une cible privilégiée du diabète gestationnel : la détérioration de la relaxation dépendante de l'endothélium est l'anomalie la plus fréquente et serait la plus précoce. La survenue d'une rigidification artérielle, dépendrait des altérations métaboliques et des antécédents physiopathologiques des grossesses diabétiques. L'insulinorésistance gestationnelle est corrélée à l'altération de la fonction vasculaire qui peut sérieusement affecter le fonctionnement d'organes cibles. Ainsi, la coexistence d'une hyperglycémie et d'une insulinorésistance serait à l'origine de cette dysfonction endothéliale et/ou rigidité artérielle. Ces dernières refléteraient les modifications primaires de la fonction vasculaire en prédiction des complications cardiovasculaires ultérieures.

RÉFÉRENCES

- 1. American Diabetes Association.** Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care. 2018;41(Suppl. 1):S13-27.
- 2. World Health Organization.** Global report on diabetes. 1. Diabetes Mellitus – epidemiology. 2. Diabetes Mellitus – prevention and control. 3. Diabetes, Gestational. 4. Chronic Disease. 5. Public Health. I. World Health Organization: WHO. 2016:28-31.
- 3. Mrizak I, Grissa O, Henault B. et al.** Placental infiltration of inflammatory markers in gestational diabetic women. Gen Physiol Biophys. 2014; 33(2):169-176.
- 4. Boutouyrie P, Tropeano AI, Laurent S.** Remodelage artériel dans le diabète. Sang Thromb Vaiss. 2005;17(1):14-22.
- 5. Chevalet P, Hallab M, Pichierri S, De Decker L, Berrut G.** La rigidité artérielle, un nouveau facteur de risque à mesurer. Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil. 2012;10 (3):235-43.
- 6. EndoPAT™2000.** Device User Manual Itamar Medical REF 75-OM1695214. Copyright © 2002-2019 by Itamar Medical Ltd.
- 7. Soma-Pillay P, Nelson-Piercy C, Tolppanen H, Mebazaa A.** Physiological changes in pregnancy. Cardiovasc J Afr. 2016; 27:89-94.
- 8. Manish Gutch, Sukriti Kumar, Syed Mohd Razi, Kumar Keshav Gupta, and Abhinav Gupta,** Assessment of insulin sensitivity/resistance. Indian J Endocrinol Metab. 2015;19(1):160-4.
- 9. Ribstein J, DuCailar G, Mimran A.** Arterial hypertension, hyperinsulinism and insulin resistance Presse Med.1992; 21(28):1318-23.

- 10. Retnakaran R, Qi Y, Sermer M, Connelly PW, Hanley AJ, Zinman B.** The postpartum cardiovascular risk factor profile of women with 201 isolated hyperglycemia at 1-hour on the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Nutr Metab Cardiovas Dis.* 2011;21(9):706-12.
- 11. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al.** Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertens.* 2001; 37(5):1236-41.
- 12. Prenner SB, Chirinos JA.** Arterial stiffness in diabetes mellitus. *Atherosclerosis.* 2015; 238(2):370-9.
- 13. Bulzico DA, Zajdenverg L, Cabizuca CA, de Oliveira JEP, Salles GF.** Assessment of arterial stiffness in women with gestational diabetes. *Diabet Med.* 2012; 29(2):227-31.
- 14. Salmi A, Zaki MN, Zakaria, Nor Aliza G, Rasool HG.** Arterial stiffness, inflammatory and proatherogenic markers in gestational diabetes mellitus. *VASA.* 2012;41(2):96-104.
- 15. Paradisi G, Biaggi A, Ferrazzani S, De, Carolis S, Caruso A:** Abnormal carbohydrate metabolism during pregnancy: association with endothelial dysfunction. *Diabetes Care.* 2002;25(3):560 - 4.
- 16. Sattar N.** Inflammation and endothelial dysfunction: intimate companions in the pathogenesis of vascular disease? *Clin Sci.* 2004;106(5):443-5.
- 17. Le Brocq M, Leslie S J, Milliken P, Megson I L.** Endothelial dysfunction: from molecular mechanisms to measurement, clinical implications, and therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal.* 2008;10(9):1631-74.

Correspondance : Dr Aissatou SECK
E mail : aichaseck75@yahoo.fr
Tel : +221 77 145 27 52