

THÈSE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 29 mai 2012
Par M^{lle} AUGAIT Céline

Titre

Traitement de la femme enceinte diabétique :
rôle du pharmacien d'officine

Membres du jury :

Président : Mr Odou Pascal, Professeur universitaire-Praticien hospitalier.

Assesseur : Mr Decaudin Bertrand, Maître de conférences universitaire-Praticien hospitalier.

Membre extérieur : Mme Bialasik Chantal, Pharmacien adjoint.



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université Lille 2
Droit et Santé

Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Christian SERGHERAERT
Vice- présidents :	Professeur Véronique DEMARS
	Professeur Marie-Hélène FOSSE-GOMEZ
	Professeur Régis MATRAN
	Professeur Salem KACET
	Professeur Paul FRIMAT
	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
	Professeur Patrick PELAYO
	Madame Claire DAVAL
	Madame Irène LAUTIER
	Monsieur Larbi AIT-HENNANI
	Monsieur Rémy PAMART
Secrétaire général :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Luc DUBREUIL
Vice-Doyen, 1 ^{er} assesseur :	Professeur Damien CUNY
Assesseurs :	Mme Nadine ROGER
	Professeur Philippe CHAVATTE
Chef des services administratifs :	Monsieur André GENY

Liste des Professeurs des Universités :

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BAILLEUL	François	Pharmacognosie
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mlle	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
Mlle	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	IMBENOTTE	Michel	Toxicologie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie

Mme	MELNYK	Patricia	Chimie Générale
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mlle	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	VION	Daniel	Droit et déontologie pharmaceutique

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M	BRUNET	Claude	Pharmacologie
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie et Virologie Cliniques
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GAMOT	André	Chimie Analytique
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LHERMITTE	Michel	Toxicologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)
M.	BONTE	Jean-Paul	Chimie Analytique et (ICPAL)

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie Générale
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
M.	BEGHYN	Terence	Chimie Thérapeutique 3
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BOUTILLON	Christophe	Chimie Organique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARATO	Pascal	Chimie Thérapeutique 2
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mlle	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mlle	CHARTON	Julie	Chimie Organique
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mlle	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
M.	DE FOUCAULT	Bruno	Sciences végétales et fongiques
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mlle	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Melle	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2

Mlle	FLAMENT	Marie-Pierre	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
Melle	GARAT	Anne	Toxicologie
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOFFARD	Anne	Virologie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	LORIN-LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Melle	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Pharmacie Galénique
M.	POMMERY	Jean	Toxicologie
Mme	POMMERY	Nicole	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
M.	SERGHARAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
Mme	THUILLIER	Pascale	Hématologie
Mme	VANHOUTTE	Geneviève	Biochimie
Mme	VITSE	Annie	Parasitologie
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Maitres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Clinique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ABADIE	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique
M.	CAZALET	Jean Bernard	Pharmacie Clinique
M.	CREN	Yves	Biomathématiques Information Médicale
M.	FIEVET	Pierre	Biomathématiques Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques - Pharmacie virtuelle

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique



Université Lille 2
Droit et Santé

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises
dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

Remerciements

A Monsieur Decaudin,

Je vous remercie d'avoir accepté de m'encadrer pour la réalisation de cette thèse. Pour cela permettez-moi de vous adresser ma sincère reconnaissance.

A Monsieur Odou,

Je vous remercie de pouvoir vous compter parmi les membres de mon jury et d'avoir accepté de juger mon travail.

A Madame Bialasik Chantal Docteur en pharmacie,

Je te remercie de m'avoir fait l'honneur d'être parmi mon jury. Merci pour tes conseils de chaque instant, ton écoute, ta patiente et ton soutien.

A mes parents,

Merci de m'avoir donné les moyens de réussir, sans vous je ne serai pas là. Vous m'avez apporté votre confiance et votre soutien depuis toutes ces années, je ne serai jamais assez reconnaissante de tous ce que vous avez fait pour moi.

A Hervé,

Merci d'avoir cru en moi pendant toutes ces années d'études et de m'avoir soutenu, rassuré et choyé dans les moments difficiles. Tu me réchauffes le cœur et éclaire ma vie je vous souhaite une longue vie d'amour.

A ma sœur,

Qui a choisi le même parcours que moi, je te souhaite de réussir aussi bien dans ta vie professionnelle que personnel. Tu pourras toujours compter sur moi.

A Benoît,

Merci pour ta patience au cours de la relecture ainsi qu'au travail de mise en page que tu as effectué.

A Régine, Philippe et Vincent,

Merci pour le travail de relecture ainsi que les moments passés ensemble.

A mes grands-parents, mon arrière-grand-mère ainsi que Thérèse,

Merci pour votre présence.

A Jennifer,

Malgré la distance notre amitié est restée intact, merci pour ta présence, ton soutien dans les moments difficiles et pour tous ces bons moments passés ensemble.

A Monsieur Cieslak et Madame Blondel,

Merci de m'avoir permis d'apprendre au sein de votre officine pendant mes années d'études, je ne serai pas le pharmacien que je suis sans cette expérience. Merci pour votre simplicité, votre accueil et votre écoute à chaque instant.

A mes collègues de la pharmacie de la Clarence,

Merci pour votre écoute, vos conseils, votre savoir transmis ainsi que votre bonne humeur qui m'ont permis de travailler dans une ambiance conviviale.

Au personnel de la pharmacie Démaret,

Merci pour votre accueil.

A mes amies de promo Emile, Sophie, Mathilde, Sarah

Merci pour les bons moments passés ensemble.

Abréviations

HLP: Hormone Lactogène Placentaire.

DT1: Diabète de Type 1

DT2: Diabète de Type 2

DG: Diabète Gestationnel

Insee: Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

EP : Oestroprogestatif

CNGO : Collège National des Gynécologues et Obstétriciens français

SFD : Société Francophone du Diabète

IMC: Indice de Masse Corporelle

HAPO: Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes

SA: Semaine d'aménorrhée

HGPO: Hyperglycémie Provoquée par voie Orale

SFD: Société Française de Diabétologie

HAS: Haute Autorité de Santé

ACHOIS: Australian Carbohydrate intolerance Study in pregnant woman

NICHHD : Institut national deunice kennedy shriver

HTA : Hypertension artériel

ANE : Agence Nationale d'accréditation et d'Evaluation en santé

EE: EthinylEstradiol

SC: Sous Cutanée

IEC: Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion

AR2: Antagoniste des Récepteurs à l'Angiotensine 2

ASI : Activité Sympathomimétique intrinsèque

IV : Intraveineux

ADO : Antidiabétiques Oraux

AMM : Autorisation de Mise sur le marché

ASG : Autosurveillance Glycémique

DASRI : Déchet à Risque Infectieux

Sommaire

Remerciements	7
Abréviations.....	9
Table des matières des illustrations	13
Table des annexes	14
Introduction	15
I. Physiopathologie.....	16
A. Métabolisme glucidique lors d'une grossesse normale	16
1. Anabolisme facilité	16
2. Catabolisme accéléré.....	17
B. Les différents types de diabètes rencontrés lors d'une grossesse	18
1. Définitions	18
2. Epidémiologie.....	19
3. Facteurs de risques.....	20
C. Physiopathologie du diabète gestationnel.....	23
1. Modification de l'insulinorésistance	23
2. Modification de l'insulinosécrétion.....	23
D. Effets du diabète sur la grossesse	25
1. Risques maternels et fœtal à court terme	25
2. Risques maternels à long terme	29
3. Devenir des enfants nés de mère diabétique	31
E. Critères et méthodes de diagnostic.....	32
1. Doit-on dépister le DG ? Le dépistage doit-il être systématique ou ciblé ? Quand le réaliser ?.....	32
2. Méthodes de dépistage du DG.....	37
II. Prise en charge thérapeutique de la conception à l'accouchement	40
A. Programmation de la grossesse pour une patiente atteinte d'un diabète de type 1.....	40
1. Contraception utilisée.....	40
2. Objectif glycémique souhaité	42
3. Moyens pour y parvenir	42

4. Précautions à prendre pour les femmes porteuses d'un diabète de type 1	43
B. Prise en charge diététique	45
1. Objectif glycémique	45
2. Principes généraux et besoins durant la grossesse	45
C. Instauration d'une insulinothérapie	49
1. A quel moment instaurer une insulinothérapie ?	49
2. But de l'insuline.....	49
3. Insulines utilisées et modalités d'utilisation (40)	49
a) Structure de l'insuline.....	50
b) Insuline ordinaire	51
c) Insuline intermédiaire type NPH (<i>Neutral Protamine Hagedorn</i>)	51
d) Les analogues rapides.....	52
e) Les analogues lents.....	53
D. Place des antidiabétiques oraux durant la grossesse	59
E. Prise en charge obstétrical.....	62
1. Surveillance obstétrical	62
2. Choix du moment et du lieu d'accouchement.....	63
3. Voie d'accouchement.....	63
4. Modalité de prise en charge du diabète lors de l'accouchement.....	65
F. Particularité de la prise en charge du nouveau-né de mère diabétique	66
III. Rôle du pharmacien d'officine	69
A. Optimisation thérapeutique via l'autocontrôle glycémique	69
1. Importance de l'auto surveillance glycémique.....	69
2. Matériel du patient diabétique.....	70
a) Le lecteur de glycémie	70
b) Les bandelettes réactives	71
c) Le stylo auto piqueur	71
d) Les bandelettes urinaires	71
3. Protocole d'utilisation	73
B. Optimisation thérapeutique via l'éducation thérapeutique de la patiente	74
1. Les modalités d'utilisation de l'insuline	74

a) Profondeur d'injection	74
b) Lieu d'injection.....	74
c) Conservation des insulines	75
d) Avant l'injection de sa dose d'insuline.....	75
e) L'injection.....	75
f) Devenir du consommable	76
2. Importance des règles hygiéno-diététiques	78
3. Reconnaissance des signes de l'hypoglycémie et de l'hyperglycémie....	79
4. Conseils sur l'automédication.....	80
5. Suivi et devenir des mamans en post-partum	82
Conclusion.....	84
Annexes.....	86
Références	92

Table des matières des illustrations

Schéma 1 : Résultats de l'étude HAPO : fréquence des principales complications périnatales selon 7 catégories de glycémie (26)	33
Schéma 2 : Synthèse comparative des résultats des essais ACHOIS et NICHD (26)	36
Schéma 3 : Seuils glycémiques selon Carpentier et Coustan (32)	38
Schéma 4 : Seuils glycémiques proposés par l'International Association of Diabetes Pregnancy Study Group pour le diagnostic du diabète gestationnel.39	
Schéma 5 : Prise de poids recommandée pendant la grossesse en fonction de l'IMC (39)	46
Schéma 6 : Structure de l'insuline humaine. (40)	50
Schéma 7 : Cinétique d'action des insulines rapides (41)	51
Schéma 8 : Cinétique d'action des insulines de type NPH (41)	52
Schéma 9: Cinétique d'action des analogues lents (41)	54
Schéma 10 : Résumé des caractéristiques cinétiques des préparations d'insuline et d'analogues (hors mélanges) commercialisées en France (40)	55
Schéma 11 : Cinétique d'action des mélanges (41)	56
Schéma 12 : Pompe à insuline	57
Schéma 13 : Pompe à insuline couplée à un capteur de glucose	58
Schéma 14 : Pourcentage de dystocie des épaules pour les macrosomes selon Langer et al (56)	64
Schéma 15 : Facteurs de risque de Plexus brachial parmi une population totale de 77 616 patientes, 4,5% étaient diabétiques (57)	64
Schéma 16 : Interprétation des résultats d'une bandelette urinaire	72

Table des annexes

Annexe 1 : Associations entre diabète gestationnel et pathologies hypertensives gravidiques (hypertension gravidique, prééclampsie) (14)..... 86

Annexe 2 : Les recommandations internationales sur le dépistage du diabète gestationnel (25) 87

Annexe 3 : Éléments de décision et prise en charge de l'hypoglycémie néonatale (16)..... 89

Annexe 4 : Proposition de traitement par les antidiabétiques oraux (51) 90

Annexe 5 : Gestion des DASRI..... 91

Introduction

Le diabète gestationnel est un véritable problème de santé publique. La prévalence de cette pathologie varie selon différentes études et concernerait entre 1.5 et 6% des femmes enceintes. (1)

Il s'agit d'un trouble glucidique qui apparaît et qui est diagnostiqué pour la première fois au cours de la grossesse quel que soit son évolution en post partum. L'effet pathogène de ce trouble peut induire des complications chez le fœtus mais aussi chez la mère à court terme et long terme.

La grossesse est en réalité une situation fortement diabétogène, elle se caractérise par une augmentation des besoins en insuline pour faire face à un état d'insulinorésistance. Si l'organisme maternel ne compense pas par une augmentation de la sécrétion d'insuline, un diabète s'installe.

La femme diabétique de type 1 désireuse d'une grossesse représentera une situation à risque, l'équilibre glycémique qu'elle aura acquis pourra être perturbé, elle nécessitera une prise en charge particulière.

Au travers de ce travail, nous tenterons de répondre à plusieurs questions essentielles concernant le diabète gestationnel.

Est-il diagnostiqué de manière systématique? Quel sont les méthodes et critères utilisés ? Quelle est la prise en charge mise en place ?

Quel rôle le pharmacien d'officine peut exercer pour aider la maman à mener sa grossesse de manière plus sereine ?

I. Physiopathologie

A. Métabolisme glucidique lors d'une grossesse normale

Il est important de comprendre que lors d'une grossesse des adaptations du métabolisme glucidique doivent se mettre en place afin d'assurer un flux énergétique continu au fœtus nécessaire à sa croissance. Or, comme la mère s'alimente de manière discontinue 3 repas par jour, il va par conséquent falloir qu'elle stocke facilement et rapidement ce qu'elle mange on parle alors d'anabolisme facilité ; afin de le libérer rapidement entre les repas et pendant la nuit les nutriments il s'agit donc d'un catabolisme accéléré.

1. Anabolisme facilité

Dans un premier temps on constate que la grossesse va être caractérisée par des modifications fonctionnelles et structurales des ilots de Langerhans sous l'influence d'hormones synthétisées par le placenta (œstrogène, progestérone, prolactine). En effet pour que la mère stocke plus facilement au niveau du foie nous allons avoir une augmentation du nombre et de la taille des cellules bêta du pancréas afin d'augmenter la production d'insuline après les repas et favoriser le stockage hépatique. La grossesse va se caractériser par une augmentation de l'insulinosécrétion. La production des ces hormones par le placenta va également accroître la liaison de l'insuline à son récepteur et par conséquent potentialiser ces effets.

Nous observerons donc un hyperinsulinisme réactionnel en situation postprandial qui sera réversible après l'accouchement. (1)

A partir du 2^{ème} trimestre de grossesse la sensibilité du muscle ainsi que celle du tissu adipeux à l'insuline, diminue l'insulinorésistance périphérique se met en place ceci aura pour effet de favoriser le stockage hépatique de glucose, le foie étant un organe permettant la libération rapide des nutriments stockés ; ceci contribue à rendre le glucose plus disponible pour le fœtus. Cette insulinorésistance musculaire et hépatique sera progressive au cours de la grossesse et réversible.

Malgré cette insulinorésistance, la tolérance au glucose se détériore très peu lors d'une grossesse normale puisqu'elle est compensée par l'augmentation de la sécrétion d'insuline. (1)

Durant la grossesse l'insuline est donc secrétée en plus grande quantité après un repas afin d'avoir un stockage des nutriments dans le foie ce qui permet une libération rapide de celui-ci.

2. Catabolisme accéléré

Afin de répondre au besoin nutritionnel du fœtus entre les repas maternels et durant la nuit, il va y avoir une augmentation de la mise en circulation des nutriments stockés au niveau hépatique grâce à l'action d'hormones placentaires : le cortisol et l'hormone lactogène placentaire (HLP), leurs productions augmentent progressivement au cours de la grossesse pour devenir maximale au cours de la 24^{ème} semaine de grossesse. Le cortisol ainsi que l'HLP en se fixant sur le récepteur de l'insuline entraînent une anomalie post récepteur se traduisant par une diminution de l'activité tyrosine kinase. Cependant il semble qu'une cytokine le TNF α soit impliquée dans cette insulino-résistance. Cette cytokine produite par le placenta inhiberait la sécrétion d'insuline, ce mécanisme nécessite d'être confirmé par des études complémentaires. (1)

Suite à ces 2 phénomènes on observera donc avant la 24^{ème} semaine, une sécrétion importante d'insuline par le pancréas avec une insulino-résistance peu importante ce qui permettra un meilleur stockage hépatique du glucose ; après la 24^{ème} semaine de grossesse la sécrétion d'insuline par le pancréas continue de croître, cependant il y a une insulino-résistance plus importante, cela a pour conséquence un stockage du glucose hépatique moindre mais une libération plus facile de celui-ci contenu dans le foie.

Par conséquent, le stockage hépatique est prédominant en première partie de grossesse (la mère prend proportionnellement plus de poids que le fœtus) tandis que la libération accélérée prédomine en deuxième partie de grossesse (le fœtus prend proportionnellement plus de poids que la mère).

Si le pancréas maternel n'arrive pas à augmenter sa production d'insuline afin de pallier à l'insulino-résistance, on observera une élévation anormale de la glycémie : on parlera alors de diabète gestationnel.

B. Les différents types de diabète rencontrés lors d'une grossesse

Depuis de nombreuses années, la classification des diabètes différencie le diabète insulino-dépendant, dit du sujet jeune, et le diabète non-insulino-dépendant, dit du sujet âgé. Actuellement, la nouvelle classification est fondée, non plus sur la thérapeutique, mais sur la pathogénie.

1. Définitions

Diabète de type 1 :

Il correspond au diabète insulino-dépendant, il peut survenir à n'importe quel âge, et même s'il est rare de le voir apparaître lors de la première année, son incidence est maximale entre 10 et 14 ans. Sa pathogénie est caractérisée par une carence absolue en insuline, secondaire à une destruction plus ou moins brutale des cellules bêta des îlots de Langerhans. L'étiologie des diabètes de type 1 comprend des facteurs génétiques mais aussi environnementaux et auto-immuns. (2)

Diabète de type 2 :

Le diabète de type 2 ou diabète non insulino-dépendant, a comme caractéristique primaire une résistance à l'insuline et/ou une réponse compensatoire inadéquate de sécrétion d'insuline, cela abouti à une insuffisance de sécrétion prédominante avec une insulino-résistance. Il est évident que le diabète de type 2 est lié à des facteurs environnementaux et génétiques mais qui ne sont pas clairement établis. (2)

Diabète gestationnel :

En 2010 la SNGO et la SFD retiennent en l'absence de nouvelle définition dans les recommandations de 2007 (3) la définition proposée en 1998 lors de la 4^{ème} conférence internationale sur le diabète gestationnel.(4) Le diabète gestationnel est un trouble de la tolérance glucidique conduisant à une hyperglycémie de sévérité variable, débutant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse, quel que soit le traitement nécessaire et l'évolution en post-partum.

Cette définition retenue par l'ensemble des recommandations internationales existantes sur le diabète gestationnel englobe deux entités qu'il faut distinguer:

- un diabète patent, le plus souvent de type 2 préexistant à la grossesse et découvert seulement à l'occasion de celle-ci et qui persistera après l'accouchement ;
- une anomalie de la tolérance glucidique réellement apparue en cours de grossesse, généralement en deuxième partie et disparaissant, au moins temporairement, en post-partum.

2. Epidémiologie

L'OMS estime que le nombre de personnes diabétiques tous types confondus était en 2011 d'environ 356 millions dans le monde et selon ces projections le nombre devrait doubler d'ici 2030, elle considère même que le diabète pourrait devenir la 7^{ème} principale cause de décès dans le monde. (5) De forte disparité sont constatée en fonction du mode de vie. Les prévalences les plus basses (<3%) sont en général rencontrées dans les régions les plus pauvres ou les plus rurales de la planète (l'Inde du sud). Des prévalences modérées à assez fortes sont observées dans les pays européens ou d'immigration majoritairement européenne (Etats-Unis, Brésil, Colombie). (2)

En France nous disposons d'un large éventail de données descriptives sur le diabète, sa surveillance et ses complications depuis une dizaine d'années, grâce au travail de l'Institut de veille sanitaire en association avec la caisse d'assurance maladie des travailleurs salariés. Les données les plus récentes datent de 2007 et proviennent de l'étude ENTRED.

L'enquête ENTRED (Echantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques) a été réalisée pour la première fois en 2001 puis renouvelée en 2007. Cette enquête épidémiologique descriptive vise à observer, décrire et par comparaison avec l'enquête de 2001 suivre l'évolution des caractéristiques de l'état de santé et de la prise en charge des personnes diabétiques de type 1 comme de type 2. L'assurance maladie a effectué un tirage au sort parmi les personnes âgées d'au moins 18 ans, assurées ou bénéficiaires du régime général de l'assurance maladie ou du régime social des indépendants, ayant bénéficié d'au moins trois remboursements de médicaments antidiabétiques oraux et/ou d'insuline au cours des 12 derniers mois. La prévalence du diabète définie par la consommation d'antidiabétique est de 3.95% soit 2.5 millions dont 25.1% utilisent de l'insuline associée ou non à un antidiabétique oral.

Les types de diabète en cause sont pour 91,9 % de type 2, et pour 5,6 % de type 1 avec une nette prépondérance du DT1 chez les moins de 45 ans (moyenne d'âge : 42 ans) et du DT2 au-delà (moyenne d'âge : 66 ans). D'importantes disparités régionales sont constatées, les taux les plus élevés sont observés dans les départements d'Outre-mer (6.7 % pour la Guyane, 7.8 % à la Réunion).

En métropole, le Nord et l'Est ne sont pas épargnés (4.8 % dans le Nord-Pas-de-Calais, 4.5 % en Champagne-Ardenne) contrairement à l'Ouest qui paraît être exemplaire (2.6 % en Bretagne, 3.2 % dans les Pays de la Loire). (6) (7) (8)

La prévalence du diabète gestationnel est généralement comprise entre 2 à 6 %, parfois beaucoup plus élevées (10 à 20 %) cela s'explique par des seuils de diagnostics non standardisés d'un centre à l'autre ainsi qu'a des stratégies de dépistage différentes. (2)

3. Facteurs de risques

Le DT1 est considéré comme une maladie multifactorielle, au cours de laquelle, sur un terrain génétique, des facteurs environnementaux (infection virales, facteurs diététiques, niveau d'hygiène) interviennent pour déclencher et/ou moduler, de façon positive ou négative, l'évolution de la maladie auto-immune.

Le taux de concordance pour le DT1 plus élevé chez les jumeaux monozygotes (de 30 à 70 %) que chez les jumeaux dizygotes (de 10 à 20 %), et l'existence d'une agrégation familiale de la maladie dans 10 % des cas témoignent de l'intervention de facteurs génétiques de susceptibilité au DT1. La prévalence de la maladie est 15 fois plus élevée dans les familles comportant un sujet atteint (6 %) que dans la population générale (0,4 %). La transmission du DT1 n'obéit pas à un modèle mendélien, mais est complexe, reflétant son caractère multigénique: il est admis que la maladie résulte de l'effet combiné de plusieurs gènes, ayant individuellement un poids faible, interagissant entre eux mais également avec des facteurs non génétiques. (9)

L'attention quant aux facteurs qui enclencheraient véritablement le processus auto-immun de destruction des cellules bêta-pancréatiques se porte aujourd'hui sur les événements entourant la grossesse, la périnatalité ou la petite enfance.

La première observation qui a amené ce changement d'optique est la constatation d'une augmentation d'incidence du diabète chez les enfants islandais nés en octobre, donc conçus aux alentours du mois de décembre. Or, les fêtes de fin d'année en Islande sont l'occasion de consommer du mouton fumé en abondance, et celui-ci contient des dérivés nitrosamines, groupe auquel appartient la streptozotocine utilisée depuis longtemps pour créer des diabètes expérimentaux chez les animaux de laboratoire. (9)

L'hypothèse nutritionnelle s'est enrichie quand on a mis en évidence que les enfants diabétiques avaient eu une durée d'allaitement maternel significativement plus courte que celle d'enfants non diabétiques. Une séquence particulière d'une protéine contenue dans le lait de vache, la séquence ABBOS, contre laquelle les enfants mis très tôt à ce type d'alimentation développeraient des anticorps, pourrait être en cause dans l'enclenchement du processus auto-immun, car elle est aussi retrouvée dans certains antigènes de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité. Cependant, il n'est pas exclu qu'à l'inverse de l'hypothèse d'une toxicité du lait de vache, ce soit l'allaitement maternel qui apporte une protection contre la susceptibilité à l'auto-immunité, par exemple par la transmission d'antigènes ou d'anticorps modulant la maturation du système immunitaire de l'enfant. (9)

Malgré l'intérêt porté aux facteurs nutritionnels, l'hypothèse virale est aussi envisagée en tant qu'origine au processus auto-immun.

Une autre particularité des variations d'incidence du DT1 est en effet l'agrégation de cas, dans une zone géographique donnée, en fonction de la date de naissance, ce qui laisse supposer que les enfants atteints ont partagé un même événement in utero ou en période périnatale. Que cet événement soit une petite épidémie virale semble attesté par la mise en évidence d'un titre d'anticorps contre certaines souches d'entérovirus et de coxsackievirus B plus élevé chez les femmes enceintes dont les enfants sont plus tard devenus diabétiques que chez les femmes enceintes dont les enfants sont restés indemnes de la maladie. Enfin, l'hypothèse la plus actuelle concerne l'implication des « superantigènes », antigènes bactériens ou viraux à l'origine d'une réponse immunitaire massive et exacerbée, dans l'initiation des processus auto-immuns. (9)

Toutes les hypothèses ci-dessus ne sont pas mutuellement exclusives : il est probable en fait qu'il n'existe pas un enchaînement unique, mais plutôt une combinaison aléatoire, différente d'un diabétique à l'autre.

En ce qui concerne le DG de nombreux facteurs de risques ont été identifiés et sont commun au DT2.

Les recommandations pour la pratique clinique élaborées par le CNGO et la SFD font l'état d'un certain nombre de facteurs de risque de diabète gestationnel susceptible de justifier un dépistage si une stratégie « ciblée » est choisie (2) :

- IMC $\geq 30\text{kg/m}^2$;
- Antécédent de macrosomie avec poids de naissance $> 4.5\text{kg}$;
- Antécédent personnel de diabète gestationnel ;
- Antécédent familiaux de diabète (apparentés de premier degré) ;
- Origine ethnique familiale caractérisée par une forte prévalence de diabète ;
- Asie du sud (spécifiquement Inde, Pakistan ou Bangladesh) ;
- Caraïbes ;
- Moyen-Orient.

Cette liste établie est incomplète. En effet, il existe de nombreux facteurs de risques que l'on peut classer en deux groupes, les facteurs modifiables et non modifiables

Parmi les facteurs non modifiables nous retrouvons :

- L'âge ≥ 35 ans : il s'agit d'un facteur de risque classique de survenue d'un diabète gestationnel ; la majorité des études rapportent les données en fonction de l'âge des patientes ;
- Le poids de naissance maternel : comme dans le cas du diabète de type 2, il existe une relation entre le poids à la naissance et la survenue d'un DG ;
- La taille maternelle : nous avons pu constater à travers différente étude une association entre la petite taille de la mère et la survenue d'un DG ;
- Le syndrome des ovaires polykystiques serait à l'origine d'un risque accru de développer un DG.

Parmi les facteurs modifiables nous observons :

- L'obésité : différentes études montrent une relation de proportionnalité entre l'obésité et la survenue d'un DG ;
- L'activité physique : lorsqu'elle est pratiquée dans l'année précédant la grossesse. Elle réduit de 50% le risque de développer un DG comme pour le diabète de type 2 l'amélioration du métabolisme glucidique est lié à une amélioration de la sensibilité à l'insuline ;
- Les facteurs socioéconomiques : la prévalence du DG est plus élevée chez les femmes consultant dans des services de santé publique par rapport à celle suivie dans des cliniques privées avec un niveau d'éducation plus élevé.

C. Physiopathologie du diabète gestationnel

Nous avons pu constater auparavant que la grossesse est caractérisée par un état diabétogène et bien que 95% des femmes parviennent à maintenir une tolérance glucidique normale pendant la grossesse, environ 1 à 6% d'entre elles vont développer un diabète gestationnel. En effet la grossesse normale s'accompagne de modifications transitoires du métabolisme glucidique comprenant une insulino-résistance qui permet de mettre à disposition le glucose pour le fœtus ; en réponse la mère augmentera la sécrétion d'insuline. Dans le diabète gestationnel comme dans le DT2 il semble exister une exagération de cette insulino-résistance et/ou des anomalies de l'insulinosécrétion.

1. Modification de l'insulino-résistance

L'insulino-résistance résulte de l'action des hormones placentaire (œstrogène, progestérone) qui vont augmenter pendant le premier trimestre de grossesse, il va y avoir par conséquent une hyperinsulinémie accompagnée d'une insulino-résistance minime. Cette insulino-résistance est majorée en cas d'obésité et en cas d'inactivité maternelle. Dès le deuxième trimestre les augmentations de la prolactine, de la leptine, du cortisol et de l'HPL accentuent cette insulino-résistance.

Cette résistance à l'insuline augmentera au cours de la grossesse et sera à l'origine d'hyperglycémie post prandial entraînant un DG si la fonction endocrine pancréatique de la mère est insuffisante ; c'est à dire si elle n'est pas capable d'entraîner un hyperinsulinisme afin de maintenir une euglycémie. (1)

2. Modification de l'insulinosécrétion

Face à cette insulino-résistance l'organisme de la mère réagit en augmentant sa sécrétion d'insuline. Lors du DG on peut observer des anomalies de sécrétion. Certaines études, notamment l'étude de Stoffel et al en 1993 portant sur 40 femmes avec un diabète gestationnel et ayant des parents au premier degré diabétiques, ont permis d'identifier deux mutations du gène codant pour la glucokinase qui est essentiellement exprimée dans les hépatocytes et cellules bêta du pancréas.

Cette glucokinase est une enzyme qui interviendrait dans le mécanisme d'insulinosécrétion et dans la modification de celui-ci lors d'une grossesse. (10)

Cependant l'étude de Chiu et al réalisée en 1994 au sein de deux groupes de populations de diabète gestationnel : le premier comprenant des patientes normales après un accouchement et le second composé de femmes présentant un diabète de type 2 en cours d'évolution ne le trouvent pas.

Par conséquent, on ne peut pas conclure qu'une mutation de ce gène soit impliquée dans l'anomalie d'insulinosécrétion rencontrée dans le DG. (11)

Nous avons pu constater que l'organisme maternel, afin d'augmenter l'insulinosécrétion, procède à des modifications structurales et fonctionnelles des ilots de Langerhans cela se traduit par une hypertrophie et une hyperplasie des cellules bêta. (1)

Il est certain que les mécanismes de modification de l'insulinosécrétion lors du DG ne sont à l'heure actuelle pas encore élucidés.

Lors d'une grossesse, si l'organisme de la mère n'arrive pas à compenser l'insulinorésistance en augmentant la production d'insuline, un DG s'installera.

D. Effets du diabète sur la grossesse

Bien que l'on assiste ces dernières années à une régression spectaculaire de la mortalité et de la morbidité fœtale dans la grossesse diabétique, elle n'en demeure pas moins une grossesse à haut risque. Le diabète gestationnel dont il convient encore de définir les critères de diagnostic et les modalités de prise en charge peuvent être considérés comme des problèmes de santé publique par leur fréquence, leur risque immédiat pour le fœtus et leur risque à long terme pour la mère et l'enfant.

Il en va de même pour une femme enceinte diabétique de type 1 ou de type 2 connue, sa grossesse représente une situation à haut risque en raison de l'aggravation des complications dégénératives du diabète (rétinopathie, néphropathie) et de l'augmentation du risque des complications périnatales, par conséquent il sera primordial d'obtenir un bon équilibre glycémique dès la période préconceptionnelle pour ces patientes.

1. Risques maternels et fœtal à court terme

Les risques sont ceux d'une part dus au retentissement de la grossesse sur le diabète et du diabète sur la grossesse.

Pour une femme présentant un diabète de type 1 ou type 2 préexistant et connu avant la grossesse, l'équilibre glycémique sera plus difficile à obtenir et le risque de complication plus important en raison d'une instabilité glucidique.

Au cours du premier trimestre de grossesse on notera une tendance à l'hypoglycémie de jeun avec éventuellement une cétose de jeun. Ces hypoglycémies sont favorisées par un diabète ancien, instable avant la grossesse. Durant ce trimestre les besoins en insuline pourront être diminués de 20%.

Au cours du deuxième trimestre s'installera progressivement une altération de la sensibilité à l'insuline rendant nécessaire une augmentation des doses d'insuline.

Cependant c'est durant le troisième trimestre que l'instabilité glycémique est la plus grande, les besoins en insuline continue de croître jusqu'à la 34^{ème} SA le risque d'acidocétose est maximal, ils se stabilisent ensuite mais la réapparition d'hypoglycémie au cours du derniers mois de grossesse est possible.

En revanche, lors de la délivrance, les besoins en insuline chuteront brutalement (de l'ordre de 30%) exposant au risque d'hypoglycémie maternel. (12)

Toujours pour les patientes porteuses d'un DT1 ou un DT2, la grossesse va avoir des répercussions sur une des complications microangiopathiques du diabète, la grossesse augmente le risque de survenue (10 à 20%) ou d'aggravation (25 à 80%) d'une rétinopathie, ce risque persiste jusqu'à un an après l'accouchement. (12)

En l'absence de rétinopathie proliférative les conséquences sont minimales, en cas de rétinopathie proliférative ou préproliférative une photocoagulation avant ou au début de grossesse limitera ce risque. Seule la rétinopathie floride représentera une contre-indication à la grossesse.

L'impact de la grossesse sur la rétinopathie pourrait s'expliquer par de diverses hormones comme les œstrogènes, la progestérone et l'hormone lactogène placentaire produite durant la grossesse. (12)

La grossesse ne semble pas accélérer à long terme l'évolution de la néphropathie diabétique. Cependant l'existence d'une néphropathie diabétique préconceptionnelle constitue un caractère très péjoratif pour le pronostic fœtal. (12)

L'hyperglycémie maternelle est souvent associée à une augmentation du risque infectieux en particulier au niveau urinaire cependant les données permettant d'évaluer ce risque sont particulièrement faibles.

Néanmoins une étude israélienne réalisée en population évaluant les facteurs de risque de bactériurie asymptomatique au cours de la grossesse révèle que le diabète préexistant à la grossesse ainsi que le diabète gestationnel sont associés de manière positive et indépendante au risque infectieux.

Il paraît raisonnable d'envisager le dépistage systématique et mensuel de la bactériurie asymptomatique chez toutes les femmes présentant un DG. (13)

Selon le CNGO et la SFD quel que soit le type de diabète rencontré lors de la grossesse il sera associé à un risque accru de prééclampsie, césarienne et d'hypertension artérielle variant de 1,4% à 20% en raison de l'étude de populations différentes. (14) L'hypertension artérielle gravidique se définit par des pressions artérielles systoliques et/ou diastoliques supérieures ou égales à 140/90mmHg après 20SA, et la prééclampsie se définit par une hypertension artérielle gravidique associée à une protéinurie supérieure ou égale à 0,3g par 24 heures.

Le lien de causalité entre l'hyperglycémie et la survenue d'une pathologie hypertensive de la grossesse est cependant difficile à évaluer en raison de l'existence de nombreux facteurs de confusions coexistant (âge élevé, obésité, hypertension artérielle chronique, terrain familial).

Cependant la majorité des études de Cohorte ainsi que l'étude HAPO décrivent une association significative entre le DG et la prééclampsie (15) (*annexe 1*).

Ces risques sont corrélés de façons positive et linéaire au degré de l'hyperglycémie initiale. Le surpoids défini par un IMC $> 25\text{kg/m}^2$, et l'obésité définie par un IMC $> 30\text{kg/m}^2$, sont des facteurs de risque de prééclampsie et de césarienne indépendants de l'hyperglycémie maternelle. Leur association avec le DG augmente les risques de prééclampsie et de césarienne par rapport aux femmes diabétiques ayant un IMC normal.

Le CNGO ainsi que la SFD considère que les complications périnatales liées spécifiquement au DG sont rares, mais elles sont augmentées en cas de DT2 méconnu ou de DT1 mal équilibré. La macrosomie est la principale conséquence néonatale démontrée d'un DG. (16)

Actuellement nous ne disposons d'aucune définition standard pour la macrosomie. On considère généralement que l'enfant est macrosome lorsque son poids de naissance est supérieur à la moyenne plus deux déviations standards, ou supérieur ou égal au 90e ou 95e percentile, c'est-à-dire à terme supérieur à 4 000 ou 4 200 g. (16) D'autres auteurs retiennent le 97e percentile, soit 4 500 g à terme. D'après l'hypothèse de Pedersen la macrosomie fœtale observée dans le cadre d'un diabète maternel est une conséquence de l'hyperinsulinisme fœtale secondaire à l'hyperglycémie maternelle.

L'insuline est un facteur de croissance essentiel pour le fœtus, elle va stimuler l'entrée et l'utilisation des nutriments par les tissus insulino-sensible dont le tissu adipeux.

La macrosomie est associée à tout type de diabète . Sa fréquence est difficile à chiffrer.

Le macrosome de mère diabétique se distingue des autres enfants par un excès de tissu adipeux avec une disposition préférentiellement thoracique de la graisse et par une organomégalie. La macrosomie prédomine sur l'extrémité supérieure du tronc, avec une augmentation significative du périmètre scapulaire. L'hypertrophie cellulaire se retrouve dans les principaux organes, foie, cœur, rate, surrénales et pancréas. Seuls le cerveau et les reins restent normaux en taille.

Le poids de naissance élevé, avec indice de masse corporelle élevé, associé à une microcéphalie relative, donne à l'enfant un aspect typique.

La macrosomie entraînera un taux plus élevé d'induction du travail, d'accouchements instrumentaux et de césarienne. (16)

Selon des études anciennes, la gravité du DG serait corrélé au taux de peptide C présent dans le cordon, la macrosomie et au risque d'hypoglycémie. (15)

L'étude HAPO parue en 2008 met en évidence une relation linéaire entre le niveau de la glycémie maternelle ainsi que les complications périnatales rencontrées (macrosomie fœtale, quantité de masse grasse du nouveau-né, dystocie des épaules, hypoglycémie). Cette relation est secondaire à l'hyperinsulinisme fœtale.

Le fait d'instaurer rapidement un traitement permet de diminuer l'incidence de la macrosomie, cependant d'autres facteurs de risques majorent la macrosomie dont le surpoids et l'obésité maternelle. (15)

En ce qui concerne la mortalité périnatale, autrefois très élevée, elle a considérablement diminuée depuis 30 ans. Cependant, dans toutes les études récentes consacrées au diabète préexistant à la grossesse, les taux rapportés restent supérieurs à ceux observés dans la population générale. L'étude réalisée par Cundy de 1985 à 1997 a révélé une mortalité périnatale chez les diabétiques de 4,6% contre 1,25% dans la population générale (17), la même observation a été faite par Dunne entre 1996 et 2002, il a relevé une mortalité périnatale chez les diabétiques de 2,7% contre 1% dans la population générale (18). L'augmentation du risque de décès périnataux en cas de DG paraît attribuable au DT2 méconnu qui serait à l'origine de malformations létales. En effet, l'obésité maternelle souvent associé au diabète de type 2 ou au diabète gestationnel est un facteur de risque de décès périnatal. (16)

En ce qui concerne les traumatismes obstétricaux et les atteintes du plexus brachial il s'agit d'évènements rares lors d'un DG. (16)

Enfin, il n'existe pas assez de données pour établir un lien entre la cardiomyopathie lors de DG et l'hyperglycémie maternelle, de même en ce qui concerne le DG et les troubles respiratoires néonataux. Cependant les risques de détresse respiratoire semblent augmenter dans le DG en cas de macrosomie ainsi que lors de prématurité. Cette détresse pouvant s'expliquer par l'hyperinsulinisme fœtale entraînant une diminution de la synthèse du surfactant. (16)

Cependant chez les femmes porteuses d'un DT1 la menace d'accouchement prématuré est 5 fois plus fréquente que dans la population générale, on parle de prématurité modérée lorsque l'âge gestationnel se situe entre 32 à 37 SA.

Lors de ces grossesses on constate également que le nombre de cas de prématurité spontanée et de prématurité induite par une pathologie maternelle ou fœtale est multiplié par 2 par rapport à la population générale. Les causes sont multiples et peu précises : mauvais contrôle glycémique, femme nullipare, prééclampsie ou néphropathie évoluée. (12)

Enfin, chez les femmes souffrant de DT1 ou de DT2 méconnu, on constatera des malformations touchant l'appareil cardiovasculaire, le système nerveux centrale, le squelette et l'appareil urogénital secondaire à l'effet tératogène des désordres métaboliques dominés par l'hyperglycémie maternelle rencontrée lors des 8 premières semaines de grossesse. (16)

2. Risques maternels à long terme

L'incidence des pathologies observées après un DG a été récemment mise en évidence par une méta-analyse réalisée par Bellamy et al (19). Vingt études de cohorte ont été sélectionnées entre 1960 et le 31 janvier 2009 incluant 675 455 femmes suivies, 10 859 avaient présenté un DT2, la majorité des patientes étant caucasiennes. Le risque relatif de diabète de type 2 était de 4,69% moins de 5 ans après et au-delà de 9,34%. Les ajustements ont porté sur l'ethnie, l'âge, l'IMC et la durée de suivi. La relation persiste quelque soient les critères du DG.

Parmi ces 20 études, l'étude diagest 2 est la seule étude française, réalisée dans le Nord Pas-de-Calais à être incluse dans la méta analyse de Bellamy et al, elle révèle que 39,9% des patientes ayant développé un DG ont un trouble de la tolérance glycémique (DT2 : 18%, IGT : 13,4% et HMJ : 8,5%). (20)

Cela révèle qu'un antécédent de DG multiplie par 7 le risque de développer un DT2, de même qu'un antécédent de trouble modéré de la tolérance glucidique moindre que le DG lors d'une grossesse multiplie de 2 à 3 fois le risque de développer un DT2. Ce DT2 peut être présent dès les premières semaines en post-partum, dans ce cas cela révèle un trouble glucidique préexistant et méconnu (5 à 14% des cas), néanmoins dans la majorité des cas il survient dans les 5 à 10 années après la grossesse voire jusque 25 ans plus tard.

Les facteurs associés au DT2 sont l'obésité, l'apparition du DG avant la 24^{ème} semaine, des glycémies élevées lors du diagnostic ou l'instauration d'une insulinothérapie pour traiter le DG. Il sera nécessaire d'instaurer une surveillance glycémique dans le temps chez les femmes à risque ou si une autre grossesse est prévue.

Chez les femmes présentant après un DG des troubles mineurs de la glycorégulation et une surcharge pondérale, il est prouvé que les modifications intensives du mode de vie ou l'utilisation de Metformine diminuent de moitié le risque de DT2. (21)

Après un DG, le dépistage du DT2 peut se faire par la glycémie à jeun ou par l'HGPO. La sensibilité de la glycémie à jeun pour le diagnostic du DT2 est inférieure à celle de l'HGPO. Le dosage de l'Hb1Ac est simple et pragmatique mais à ce jour il n'est pas recommandé par le CNGO. (21)

L'étude publiée par Retnakaran et al en 2009 incluant 13 888 femmes ayant développées un DG et 349 977 femmes dont la tolérance glycémique est tout à fait normale révèle 12,3 ans après qu'un antécédent de DG augmente le risque cardiovasculaire de 1,7. (22)

Le DG n'augmente pas le risque de développer un DT1 mais peut être révélateur, par exemple en Scandinavie 2 à 10% des femmes après un DG ont développé un DT1. (23)

Ce faible risque du DT1 après un DG ne pose pas les mêmes problèmes de santé publique que la survenue d'un DT2, cependant il s'agit d'un diabète auto-immun dont le risque est réel en raison de l'évolution vers un tableau d'acidocétose il est donc important de repérer ces patientes. L'apparition d'un DT1 pourra être prédite par un taux élevé en anticorps anti-GAD.

En France le CNGO ainsi que la SFD considère qu'il n'y a pas assez d'argument pour recommander le dépistage systématique du DT1 par les anticorps GAD.

Certaines caractéristiques cliniques peuvent insister à doser les anticorps anti-GAD : antécédents familiaux ou personnels de maladies auto-immunes, nécessité d'une insulinothérapie, absence d'obésité ou absence d'antécédents familiaux de DT2. (21)

À ce jour, l'adhésion au dépistage reste faible, peu de femmes modifient leur mode de vie sans programme d'accompagnement ; celui-ci devrait être mis en place et proposé aux femmes les plus à risque.

Cette éducation thérapeutique permettrait de prévenir les facteurs de risques cardiovasculaires. Le pharmacien d'officine a un rôle fondamental dans cette prévention, nous le verrons plus tard.

3. Devenir des enfants nés de mère diabétique

L'étude Diagest 2, réalisée dans le Nord Pas-de-Calais entre février 1992 et décembre 1993, porte sur le devenir de mères ayant développé un DG et leurs enfants à 5 et 10 ans.

Chaque enfant dont la mère a participé à l'étude Diagest a été revu par une infirmière enquêtrice. Un recueil des caractéristiques anthropométriques (IMC, périmètre ombilical, mesure des plis), cliniques au moment du suivi (pathologies, pression artérielle) ainsi qu'un recueil alimentaire et un questionnaire d'activité physique ont été effectués.

On a alors pu constater que ces enfants ont un pourcentage de masse grasseuse plus élevé à 10 ans. Le pourcentage de masse grasseuse, l'IMC et le périmètre ombilical semblent en partie dépendant de la sévérité du DG et du poids de naissance de l'enfant (24).

En ce qui concerne le devenir métabolique de ces enfants, il est différent en fonction que la maman soit atteinte d'un DT1 ou un DG.

Pour les mères porteuses d'un DT1 on a démontré une augmentation de la prévalence des troubles de la régulation glycémique avec un risque accru de DT2 sans la relation avec la présence d'une auto-immunité. Il semblerait que ce trouble de la tolérance au glucose soit lié à une insulino-résistance accrue. (24)

E. Critères et méthodes de diagnostic

1. Doit-on dépister le DG ? Le dépistage doit-il être systématique ou ciblé ? Quand le réaliser ?

L'intérêt du dépistage du DG est débattu depuis de nombreuses années. En 2005 l'expertise de l'HAS (25) a conclu : « les données de la littérature scientifique ne permettent pas de conclure sur les meilleures stratégies de dépistage et de diagnostic du DG, ni sur leurs modalités de réalisation. L'ampleur des controverses et des incertitudes conduit à ne pas faire de recommandations dans l'attente d'études complémentaires ». En effet, un test de dépistage ne peut être validé que s'il répond à certains critères définis par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS 1970). (26)

Il doit s'agir d'une pathologie fréquente représentant un problème de santé publique, l'épidémiologie, l'histoire de la maladie et ses répercussions doivent être connues. Le test de dépistage doit être simple, facile à mettre en œuvre, fiable, reproductible, valide et acceptable de la population.

La conduite à tenir en cas de test positif sur les investigations diagnostiques à poursuivre doit être établie.

Le traitement doit être efficace et le dépistage précoce de la maladie doit apporter un bénéfice par rapport à une prise en charge plus tardive.

Jusqu'à la publication de l'étude HAPO en 2008, aucune étude n'avait clairement évalué l'impact de l'hyperglycémie maternelle sur la morbidité materno-fœtale. L'étude HAPO établit un lien fort entre l'hyperglycémie maternelle, le risque de complications périnatales et obstétricales et montre qu'il existe un continuum entre l'hyperglycémie maternelle et ces risques. Cette étude a observé, sans aucune intervention spécifique, 23 316 femmes dans neuf pays différents.

Le dépistage du DG, entre la 24^{ème} et la 28^{ème} SA était fait par un test de charge à 75g de glucose, comportant une glycémie à jeun, à une heure et à deux heures. L'étude a été réalisée en double aveugle et les patientes ayant des glycémies à jeun > 1.05g/l, des glycémies à 2 heures >2g/l ou une glycémie <0.45g/l ont été exclues. Les risques de macrosomie, de césarienne, hypoglycémie néonatale, et l'augmentation du taux de peptides C dans le cordon (critères de jugements principaux de l'étude) s'élèvent tous en fonction de la glycémie maternelle.

Les risques de complications périnatales (prééclampsie, accouchement prématuré, dystocie des épaules ou traumatisme obstétrical ou hyperbilirubinémie (critère de jugement secondaire)) augmentent aussi avec les glycémies maternelles. (15)

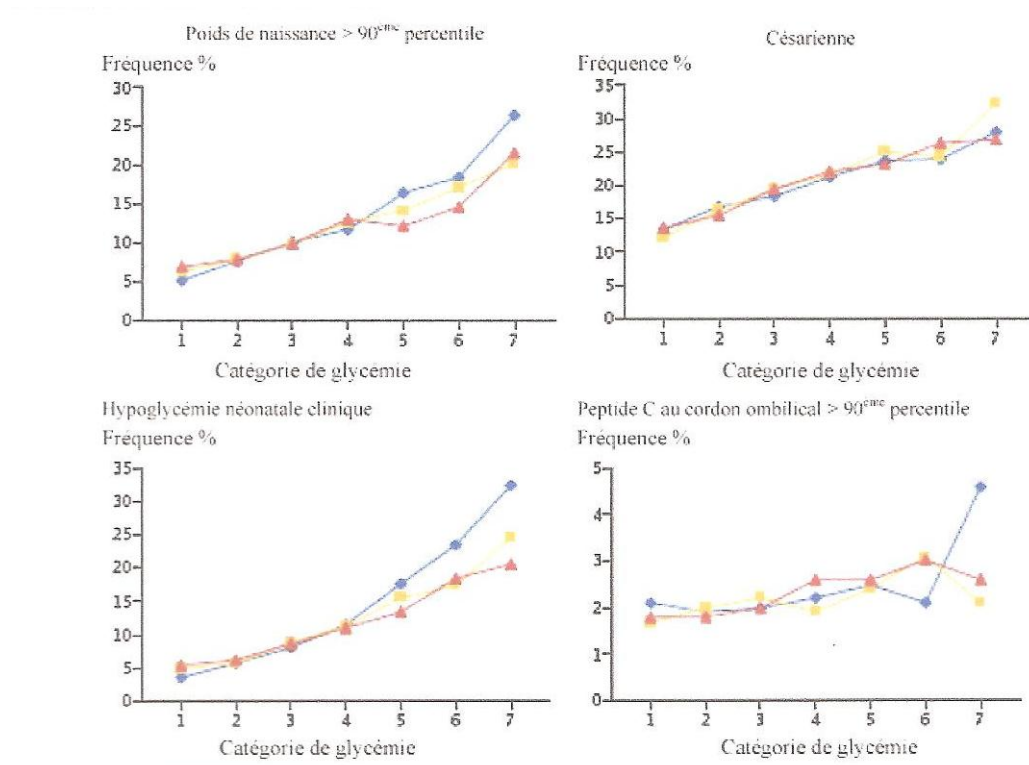


Schéma 1 : Résultats de l'étude HAPO : fréquence des principales complications périnatales selon 7 catégories de glycémie (26)

Plusieurs faits notables émergents de cette étude : (26)

Les chiffres glycémique considérés jusqu'à présent normaux chez la femme enceinte (glycémie à jeun < 0.95g/l) sont associés de façon positive et linéaire à des complications rencontrées habituellement dans le DG. Ainsi les niveaux glycémiques à atteindre pour prévenir ces complications sont certainement très bas, bien inférieurs aux objectifs glycémiques actuellement recommandés.

Il existe un continuum sans seuil évident discriminant entre « la normalité » et « la pathologie ». On ne peut pas déterminer de valeur seuil de risque compte tenu de la linéarité observée.

Les risques existent aussi bien pour la glycémie à jeun que pour les glycémies à une heure et deux heures après charge.

Cependant le taux de macrosomie et le taux de peptide C dans le cordon est d'autant plus marquée entre la glycémie à jeun maternelle est élevée.

Malheureusement il semble aussi exister une répercussion de l'hyperglycémie maternelle à long terme.

Plusieurs études montrent qu'à poids de naissance égal, les enfants nés de patientes diabétiques ont un risque plus élevé d'intolérance au glucose et d'obésité (27). Par ailleurs, la patiente ayant eu un diabète gestationnel a un risque multiplié par 7,4 de développer un diabète de type 2 à long terme. (21)

Tout ceci montre l'importance du dépistage d'un point de vue santé publique.

Cependant ce dépistage doit-il être ciblé à des patientes présentant des facteurs de risques ou alors doit-il être réalisé systématiquement chez toute femme enceinte, et à quel moment de la gestation ?

Pour justifier un dépistage systématique, la question principale était de savoir si le traitement du DG permet de diminuer les risques obstétricaux et fœtaux.

En 2005, une première étude australienne, l'étude ACHOIS (28), démontre que la prise en charge active du DG permet de diminuer les complications périnatales. Ces résultats ont été confirmés en 2009 par la publication des résultats de l'étude NICHD. (29)

Le principe général est le même dans les 2 essais. Le premier essai ACHOIS mené en Australie a inclus 1 030 femmes ; le DG a été dépisté entre la 24^{ème} et 34^{ème} SA et ont été incluses les patientes ayant une glycémie 2h après une charge orale de 75g de glucose comprise entre 1,39 et 1,98g/l ; les patientes ayant une glycémie à jeun supérieure à 1,39g/l et 1,98g/l ont été exclues de l'étude.

Le critère principal de jugement est le taux de complications périnatales sévères, définies par la somme des morts fœtales ou néonatales, des dystocies des épaules, des fractures osseuses et de lésions du plexus brachial. Le taux de complications périnatales est significativement diminué dans le groupe d'intervention : 1% versus 4%, on note également une diminution des nouveaux nés de plus de 4 kg, cependant le taux de déclenchement est plus important dans le groupe d'intervention sans pour autant augmenter le taux de césarienne qui est identique dans les deux groupes. (28)

Ces résultats sont confirmés par les résultats de l'étude NICHD, elle inclue 958 femmes ayant un DG peu sévère. Le dépistage se faisait en deux temps ; les femmes ayant une glycémie à jeun supérieure à 0,95g/l et les femmes ayant un test O'Sullivan supérieur à 2g/l ont été exclues.

Ont été incluses les patientes avec un test O'Sullivan supérieur à 1,34g/l mais inférieur à 2g/l et deux valeurs pathologiques à HGPO.

Le critère de jugement principal est la morbi-mortalité néonatale qui tient compte de l'hypoglycémie néonatale, l'hyperinsulinisme néonatale reflété par le taux de peptide C dans le cordon, hyper bilirubinémie et les traumatismes néonataux liés à l'accouchement.

On n'observe pas de différence entre le groupe traité et le groupe témoin pour le critère de jugement principal de l'étude : incidence de la morbidité néonatale. Le critère de jugement principal est critiquable car il est assez hétéroclite mélangeant complications bénignes et sévères. (29)

Si on s'intéresse aux critères de jugement similaires à l'étude ACHOIS, les résultats obstétricaux sont significativement meilleurs dans le groupe pris en charge par rapport au groupe témoin : poids de naissance plus faible, moins d'HTA et pré éclampsie, moins de dystocie des épaules.

Malgré quelques différences dans les populations, les critères de jugement des deux études vont dans le même sens, confirmant qu'une prise en charge active des hyperglycémies même modérées permet de réduire une conséquence fréquente, la macrosomie, mais aussi des risques plus rares comme la dystocie des épaules sans pour autant augmenter le nombre de césarienne.

	ACHOIS			NIHCD		
	Traitement (%)	Témoin (%)	Valeur de <i>p</i>	Traitement (%)	Témoin (%)	Valeur de <i>p</i>
Poids de naissance (g)	3335	3482	< 0,001	3302	3408	< 0,001
Poids ≥ 4000 g (<i>n</i>)	49/506 (10)	110/524 (21)	< 0,001	28/477 (5,9)	65/454 (14,3)	< 0,001
Poids ≥ 90 ^e percentile (<i>n</i>)	68/506 (13)	115/524 (22)	< 0,001	34/477 (7,1)	66/454 (14,5)	< 0,001
RCIU (<i>n</i>)	33/506 (7)	38/524 (7)	0,59	36/477 (7,5)	29/455 (6,4)	0,49
Admissions en soins intensifs (<i>n</i>)	357/506 (71)	321/524 (61)	0,002	43/477 (9)	53/455 (11,6)	0,19
Syndrome de détresse respiratoire (<i>n</i>)	27/506 (5)	19/524 (4)	0,15	9/477 (1,9)	13/455 (2,9)	0,33
Hypoglycémie avec glucose IV (<i>n</i>)	35/506 (7)	27/524 (5)	0,16	25/475 (5,3)	31/455 (6,8)	0,32
Hyperbilirubinémie (<i>n</i>)	44/506 (9)	48/524 (9)	0,79	43/450 (9,6)	54/418 (12,9)	0,12
Induction du travail	189/490 (39)	150/510 (29)	0,002	130/476 (27,3)	122/455 (26,8)	0,86
Césarienne	152/490 (31)	164/510 (32)	0,70	128/476 (26,9)	154/455 (33,8)	0,02
Dystocie des épaules	7/506 (1)	16/524 (3)	0,07	7/476 (1,5)	18/455 (4)	0,02
Prise de poids (kg)	8,1	9,8	0,01	2,8	5	< 0,001
Prééclampsie (<i>n</i>)	58/490 (12)	93/510 (18)	0,02	12/476 (2,5)	25/455 (5,5)	0,02

Schéma 2 : Synthèse comparative des résultats des essais ACHOIS et NICHD (26)

Face à ces études le CNGO et la SFD recommande en 2010 le dépistage du DG pour toutes les femmes enceintes entre la 24^{ème} et 28^{ème} semaine d'aménorrhée (SA), période durant laquelle la tolérance au glucose se détériore au cours de la grossesse. En cas de normalité lors du dépistage il n'y a pas d'argument pour répéter ultérieurement le dépistage à titre systématique, à l'exception des femmes ayant des facteurs de risques pour qui le dépistage en début de grossesse doit être réalisé. (30)

Ces facteurs de risques du diabète gestationnel étant :

- L'âge ;
- L'IMC avant la grossesse (surpoids ou obésité) ;
- L'origine ethnique asiatique, africaine ;
- Antécédents familiaux de diabète ;
- Antécédents personnels de diabète gestationnel, de mort fœtale in utéro ou de macrosomie.

En effet le dépistage ciblé permet d'épargner les femmes à faible risque, de limiter le nombre de faux positifs et de concentrer les moyens. Cependant, il peut s'avérer complexe et conduire à méconnaître jusqu'à 45% des cas de DG en raison d'une liste exhaustive de facteurs de risque ou alors n'épargner qu'une faible proportion de la population dans certaines régions, aboutissant donc à un faible intérêt en terme de rapport coût-efficacité. (31)

Le dépistage universel entre la 24^{ème} et 28^{ème} SA est théoriquement plus sensible, plus faisable, mais engendre plus d'intervention thérapeutique dont le bénéfice et le rapport coût-efficacité restent cependant à évaluer dans les populations à faible risque.

2. Méthodes de dépistage du DG

Entre la 24^{ème} et 28^{ème} SA, il existe actuellement deux méthodes de diagnostic :

- La méthode en deux temps : c'est la méthode de référence initialement décrite et c'est la mieux évaluée, cependant elle n'est plus utilisée. Le dépistage fait appel au test d'O'Sullivan (glycémie 1 heure après une prise de 50g de glucose).

Le test est considéré comme positif si la glycémie est supérieure à 1,30g/l (7,2mmol) ou 1,40g/l (7,8 mmol/l) en fonction de la sensibilité souhaitée.

En cas de dépistage positif, il est nécessaire de réaliser un test diagnostique qui repose sur l'HGPO avec 100g de glucose. Le diagnostic est établi selon les critères de Carpentier et Coustan.

Une valeur anormale définit une intolérance au glucose et deux valeurs anormales un DG.

Seuil glycémique après une charge orale de 100 gr de glucose	g/L	mmol/L
Glycémie à jeun	0.95 g/L	5.3 mmol/L
Glycémie à 1 heure	1.80 g/L	10.00 mmol/L
Glycémie à 2 heures	1.55 g/L	8.6 mmol/L
Glycémie à 3 heures	1.40 g/L	7.8 mmol/L

Schéma 3 : Seuils glycémiques selon Carpentier et Coustan (32)

L'Afssaps retient des critères légèrement différents à jeun : 1,05g/l (5,8mmol/l) ; à 1h : 1,9g/l (10,4mmol/l) ; à 2h : 1,65g/l (9,1mmol/l) ; et à 3h : 1,4g/l (7,8mmol/l).

Si la glycémie au cours du test d'O'Sullivan est > 2g/l le diagnostic de DG ne nécessite pas d'HGPO.

- La méthode en un temps (diagnostic par une HGPO avec 75g de glucose).

Ce test en un temps doit être réalisé le matin, après un jeûne nocturne de 8 à 14 heures, pendant lequel uniquement de l'eau peut être consommée.

L'alimentation dans les 3 jours qui précèdent le test ne doit pas être limitée et doit comporter 150g de glucides par jour. L'activité physique doit être habituelle pour avoir des résultats proches de la vie courante.

Après un prélèvement à jeun le sujet doit absorber 75g de glucose anhydre dans 250 à 300ml d'eau en moins de 5 minutes. Le sujet ne doit ni boire ni fumer durant l'épreuve et doit être allongé et calme. La glycémie est mesurée à jeun puis à 1 heure et à 2 heures après le début du test. (32)

Ces deux méthodes ont une bonne reproductibilité (80%) et ne nécessitent pas de régime diététique préalable. (32)

L'étude HAPO apporte des informations sur les relations entre la morbidité materno-fœtale et le niveau glycémique de l'HGPO avec la méthode en un temps, et montre que cette méthode a l'avantage d'avoir une meilleure tolérance (on ne fait ingérer que 75g de glucose donc moins de nausées, vomissements et de sensations de malaise), une réduction du délai de prise en charge (on ne fait attendre que 2 heures la patiente au lieu de 3 pour la méthode en deux temps) et une meilleure observance. Cependant la méthode en deux temps a l'avantage de ne pas obliger la femme enceinte à être à jeun pour réaliser le test.

Par conséquent le CNGO ainsi que la SFD recommande pour le diagnostic du diabète gestationnel l'utilisation d'un test de charge orale en glucose standard, c'est-à-dire 75g de glucose avec mesures des glycémies à 0, 1 et 2 heures, mais également d'appliquer les critères définis en 2008 lors d'un consensus international par l'IADPSG (l'International Association of Diabetes Pregnancy Study Group). (33) Ces recommandations ont été fondées essentiellement sur les résultats de l'étude HAPO.

Seuil glycémique après charge orale de 75 g de glucose		
	g/L	mmol/L
Glycémie à jeun	0.92 g/L	5.1 mmol/L
Glycémie à 1 heure	1.80 g/L	10.0 mmol/L
Glycémie à 2 heures	1.53 g/L	8.5 mmol/L

Schéma 4 : Seuils glycémiques proposés par l'International Association of Diabetes Pregnancy Study Group pour le diagnostic du diabète gestationnel (33)

Une valeur anormale sur les trois suffit pour poser le diagnostic.

Le CNGO et la SFD considère qu'aucune autre méthode (HbA1c, fructosamine, glycosurie, glycémie au hasard et/ou post prandiale) ne peut être actuellement recommandée. (32)

Il existe de nombreuses recommandations internationales sur le dépistage et le diagnostic du DG. Sur 11 recommandations, 7 conduites à tenir différentes. (Annexe 2)

II. Prise en charge thérapeutique de la conception à l'accouchement

La grossesse chez la femme diabétique comporte plus de risques que la grossesse normale. Ils engagent l'avenir à long terme de la mère et surtout de l'enfant. Ces risques sont connus, et les moyens de les réduire également. De nombreuses études ont clairement démontré que le pronostic de la grossesse est lié au degré de contrôle glycémique depuis la conception jusqu'à l'accouchement. Or, pendant la grossesse, parce que la femme diabétique est motivée, parce que le traitement est intensifié, parce que la surveillance est rapprochée, le diabète peut très bien être équilibré. Il est donc primordial que toutes les femmes diabétiques enceintes (que ce soit DT1, DT2 ou DG) puissent bénéficier d'un environnement médical optimal en particulier aux plans obstétrical et néonatal via une équipe pluridisciplinaire comprenant : diabétologue, obstétricien, sage-femme, nutritionniste, infirmière et pharmacien.

A. Programmation de la grossesse pour une patiente atteinte d'un diabète de type 1

C'est bien en amont du projet de grossesse, dès l'adolescence, qu'un effort d'information des femmes DT1 doit être fait. Cette information doit rassurer en corrigeant les idées reçues qui sont fréquentes quant à la fertilité, à la possibilité de mener une grossesse normale, à la survenue de diabète chez les enfants. C'est également l'occasion de parler de l'importance de la programmation d'une grossesse, donc des méthodes de contraception efficaces.

1. Contraception utilisée

Une programmation efficace de la grossesse, commence par une maîtrise de la conception, afin que celle-ci survienne dans un contexte optimisé, c'est pour cela que la contraception devra être systématiquement abordée en consultation de diabétologie avec les femmes DT1 en âge de procréer.

Cependant les jeunes filles peuvent parfois demander des renseignements concernant les différents moyens de contraception à leur pharmacien d'officine avec lequel un climat de confiance est instauré.

Il sera de notre devoir de lui présenter les différents moyens qui s'offrent à elle en fonction de son état de santé afin qu'elle puisse en reparler ultérieurement avec les différents médecins en état de connaissance.

Il est important que le choix du mode de contraception associe acceptabilité, efficacité, fiabilité et l'absence d'effet métabolique et vasculaire néfastes.

En France différentes méthodes de contraception sont disponibles,

- les oestroprogestatifs minidosés.
- les microprogestatifs.
- les dispositifs intra-utérins au cuivre ou au progestatif.
- les patchs ou dispositifs transdermiques à base d'éthinylestradiol
- l'anneau vaginal
- l'implant

Selon les recommandations de la SFD du 24 mars 2011, chez une femme diabétique de type 1 une contraception orale par EP peut lui être proposée après vérification de l'absence de contre-indications aux EP qui sont : antécédent personnel de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire, dyslipidémie, HTA, tabagisme, diabète non compliqué (pas de néphropathie, ni de rétinopathie proliférante, œdémateuse ou ischémique). (34)

En cas d'une ou plusieurs contre-indications aux EP une contraception progestative par voie orale ou non orale peut lui être proposée. Cependant chez une femme nullipare le préservatif sera privilégié.

Chez les femmes diabétiques de type 2 la SFD recommande l'utilisation du DIU au cuivre ou l'utilisation de progestatif, cela n'aura aucun impact sur le plan lipidique ou sur l'hémostase. La contraception EP n'est pas envisagée en première intention, elle est envisagée que si la femme présentant un DT2 à moins de 35 ans, que son IMC est inférieur à 30 et qu'elle ne possède pas de facteurs de risque cardiovasculaire (tabac, HTA, diabète compliqué, dyslipidémie). En effet les EP ne perturbent pas la glycémie mais peut révéler ou aggraver une dyslipidémie. (34)

2. Objectif glycémique souhaité

En raison de l'augmentation du risque de malformation congénital lié à l'effet tératogène des désordres métaboliques et en particulier à l'hyperglycémie maternelle dans les huit premières semaines de grossesse, l'objectif est d'obtenir une hémoglobine glyquée Hb1Ac préconceptionnelle la plus basse possible. En général, pour les femmes non diabétiques, l'Hb1Ac est $5,1 \pm 0,3\%$ en début de grossesse et de $5,0 \pm 0,3\%$ en fin de grossesse.

Le seuil de cette Hb1Ac sera déterminé au cas par cas avec chaque patiente en fonction du contexte clinique, social et psychologique mais de manière générale elle doit être inférieure à 7%. (35)

3. Moyens pour y parvenir

L'obtention d'un bon équilibre glycémique passera par un bon équilibre alimentaire, la pratique d'une activité physique et par une optimisation de l'insulinothérapie de la période préconceptionnelle ainsi que tout au long de la grossesse.

Cette optimisation pourra se faire soit par un schéma d'insulinothérapie intensifié SC (basal-bolus), soit par la mise en place d'une pompe SC qui aura pour avantage de normaliser rapidement et de manière constante la glycémie ainsi que de s'opposer à l'hypoglycémie nocturne et hyperglycémie de réveil ; néanmoins, un risque d'acidocétose au cours du 3^{ème} trimestre est connue. L'éducation des patientes à ce système est primordiale ainsi que l'adhésion au traitement.

Selon une étude rétrospective (35) faite au sein du CHU de Nice entre 1999 et 2003 portant sur 56 grossesses compliquées d'un diabète de type 1, 23 de ces patientes étaient traitées par multi-injections d'insuline (4 à 5 injections par jour) et 33 par diffusion sous cutanée à l'aide d'une pompe portable.

L'équilibre glycémique périconceptionnel (HbA1c du 1^{er} trimestre) ne diffère pas que les patientes soient sous pompe ou multi-injection, il est cependant meilleur chez les patientes sous pompe avant la grossesse comparé aux patientes sous multi-injections ($7\% \pm 0,9$ vs $7,6\% \pm 1,4$).

Cette différence, même minime, peut être déterminante dans la survenue de malformation en début de grossesse ainsi que sur les complications fœtales dont la macrosomie en seconde partie de grossesse.

Au cours du deuxième trimestre on ne note pas de différence en termes d'HbA1c, la prise de poids est identique quel que soit le traitement. La prévalence de l'hypertension artérielle gravidique et de la prééclampsie ainsi que le taux de macrosomie ou d'hypotrophie est également indépendant du mode de traitement. (36)

Cette étude rétrospective a permis de montrer que la programmation d'une grossesse, indépendamment des modalités de traitement, était associée à un meilleur équilibre glycémique périconceptionnel ($HbA1c = 6,9\% \pm 0,78$ vs 1,3), une mortalité périnatale nulle et l'absence de malformation majeure.

Une supplémentation en acide folique à la posologie 5mg sera instaurée 4 semaines avant la conception et poursuivie jusqu'à 12 SA.

Outre sa visée préventive de spinabifida, l'acide folique contribue à bloquer l'oxydation induite par l'hyperglycémie et diminue ainsi le risque de malformations neurologique et cardiaque.

4. Précautions à prendre pour les femmes porteuses d'un diabète de type 1

La programmation d'une grossesse chez une femme porteuse d'un DT1 est fondamentale afin de faire le point sur les traitements foeto-toxiques qu'elle peut être amenée à prendre en raison des complications macroangiopathiques et microangiopathiques.

En effet, une femme DT1 peut présenter des facteurs de risques cardiovasculaires ou une néphropathie nécessitant des traitements antihypertenseurs et/ou hypolipémiants.

Certains peuvent être poursuivis sans aucune crainte durant la grossesse, d'autres doivent faire peser le rapport bénéfice-risque d'un arrêt au cours de la grossesse.

Selon le Centre de référence sur les agents tératogènes chez la femme enceinte (CRAT), tous les traitements antihypertenseur ne peuvent pas être utilisés, il faut absolument contre-indiquer les inhibiteurs de l'enzyme de conversion IEC, les sartans AR2 et les kirens inhibiteur de la rénine au cours des 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de grossesse, il s'agit de trois classes de médicaments qui peuvent être à l'origine d'hypoplasie des os de la voûte du crâne, de retard de croissance, de mort in utero et d'insuffisance rénale irréversible voire fatale. Ils devront être interrompus dès le début de la programmation de la grossesse.

Les diurétiques quant à eux, par leur effet hypovolémiant vont entraîner une diminution de la perfusion placentaire, provoquer une ischémie foeto placentaire aboutissant à une hypotrophie fœtale. Les diurétiques seront donc évités durant la grossesse, cependant, en cas de nécessité absolue, le furosémide à faible dose (20mg) ainsi que le spironolactone à 25mg pourront être utilisés.

Actuellement, dans la prise en charge des pathologies cardiovasculaire chez la femme enceinte, on utilise en première intention les bêta bloquants. La molécule de référence étant le labétalol, il s'agit d'un alpha bloquant non sélectif, sans ASI, c'est une molécule à lipophile modérée donc à faible passage placentaire non tératogène mais qui peut entraîner un léger retard de croissance intra-utérin par diminution du débit cardiaque. On privilégie toujours les molécules hydrophiles ou avec une lipophile modérée, il faut éviter les molécules à forte lipophile qui traversent facilement le placenta et imprègne le fœtus comme par exemple l'acébutolol, ou le propranolol.

Si l'utilisation des bêta bloquants n'est pas possible on pourra en deuxième intention avoir recours aux antagonistes calciques à visée vasculaire ; il s'agit de dihydropyridine vasodilatatrice à visée vasculaire la nifédipine et la nicardipine. (37)

B. Prise en charge diététique

1. Objectif glycémique

La prise en charge diététique représente la pierre angulaire du traitement du diabète gestationnel, permettant d'obtenir un équilibre glycémique optimal. Cette éducation diététique sera basée sur les besoins nutritionnels spécifiques à la grossesse, mais également centrée sur une enquête diététique et la connaissance des patientes (habitudes, traditions, coutumes). Cette éducation associée à une activité physique suffit parfois à obtenir des glycémies normales et ainsi éviter l'insulinothérapie.

L'autosurveillance glycémique fait partie d'une prise en charge globale permettant une adaptation de la diététique et constitue une aide à la surveillance et à la décision de l'instauration d'une insulinothérapie.

La surveillance métabolique reposera sur les glycémies capillaires qui devront être réalisées avant les repas, une ou deux heures après les repas ainsi qu'au coucher, les objectifs glycémiques à atteindre devront être les plus proches de la normale afin de diminuer le risque de macrosomie et leurs conséquences.

La définition de l'objectif glycémique reste controversée. L'objectif est d'obtenir une glycémie la plus proche de la normale pour diminuer le risque de macrosomie et ses conséquences.

Le CNGOF et l'Alfediam proposent une glycémie à jeun $<0.95\text{g/L}$; une glycémie $\leq 1,40\text{g/L}$ ou $1,30\text{g/L}$ à une heure après les repas et $\leq 1,20\text{g/L}$ à deux heures après les repas. (38)

L'étude HAPO suggérait un seuil pour la glycémie à jeun inférieur à 0.92g/L mais aucune étude d'intervention randomisée ne permet de retenir ce seuil comme seuil thérapeutique.

Dès que la glycémie capillaire sera $\geq 2\text{g/L}$, l'acétonémie ou l'acétonurie devra être mesurée.

2. Principes généraux et besoins durant la grossesse

Toute femme enceinte DT1 ou dont le diagnostic de DG est posé durant la grossesse fera l'objet d'une prise en charge immédiate par une diététicienne spécialisée en diabétologie, afin de définir les besoins nutritionnels et les objectifs glycémiques à atteindre tout au long de la grossesse.

La consultation diététique va permettre une prise en charge nutritionnelle personnalisée et se basera avant tout sur les besoins nutritionnels physiologiques liés à la grossesse. Les conseils alimentaires tiendront compte des goûts de la maman, de sa culture et de son pouvoir d'achat.

Cette prise en charge sera facilitée si la patiente apporte, à chaque consultation un recueil alimentaire d'au moins 3 jours où sont notés tous les aliments et boissons consommées. Ce recueil permet à la patiente de prendre conscience du lien entre l'apport alimentaire et son profil glycémique.

Le poids de la patiente doit être relevé à chaque visite afin d'ajuster la prise alimentaire et l'activité physique, celle-ci ne devra pas être excessive puisqu'elle augmente le risque de macrosomie et de césarienne. Les recommandations de prise de poids durant la grossesse sont similaires à celles d'une femme non diabétique.

L'objectif de prise de poids tiendra compte de l'indice de masse corporel avant la conception et sera fixé au niveau le plus bas de la prise recommandée. (39)

Poids	IMC (Poids/taille²) avant grossesse	Prise de poids totale recommandée (en kg)
Maigreur	< 18,5 kg/m ²	12,5 à 18
Poids normal	18,5 à 24,9 kg/m ²	11,5 à 16
Surpoids	25 à 29,9 kg/m ²	7 à 11,5
Obésité*	≥ 30 kg/m ²	5 à 9

** une prise de poids plus faible peut être conseillée chez les femmes ayant un IMC > 35 kg/m² avant une grossesse (conseils personnalisés)*

Schéma 5 : Prise de poids recommandée pendant la grossesse en fonction de l'IMC (39)

Pour toute femme enceinte, le CNGOF et la SFD recommandent d'augmenter de 30 à 35 Kcal/jour l'apport alimentaire au cours du premier trimestre de grossesse et de 250 à 300 Kcal/jour durant le 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de grossesse (38). La femme enceinte aura donc des besoins énergétiques estimés entre 2 200 et 2 800Kcal/j.

Le pourcentage de glucides recommandé dans l'apport calorique total se situe entre 40 à 50 % (38).

Cependant il sera important de prendre en compte l'index glucidique des aliments qui interviennent dans la réponse postprandiale.

En effet les aliments à index glycémique élevé comme le miel, les bonbons ou la confiture vont être absorbés rapidement et seront à l'origine d'une glycémie postprandiale haute. Par conséquent, il faut plutôt privilégier les glucides à index glycémique bas ou les glucides complexes comme le pain, la pomme de terre, les pâtes et le riz.

Les besoins en lipides au cours de la grossesse représentent environ 35-40%. Les recommandations sont d'encourager la consommation d'acides gras polyinsaturés (huile de tournesol, huile de maïs, huile de soja, huile de noix) ou d'acides gras essentiels de la famille n-6 et n-3 et de limiter les acides gras saturés et les acides gras trans. Il est important de privilégier les poissons et d'en consommer au moins deux fois par semaine.

En ce qui concerne les besoins en protéines, ils seront similaires à toutes femmes enceintes. Ils représentent en général 15% de l'apport énergétique total et peuvent être augmentés mais ne doivent pas excéder 20% (38). En pratique, l'apport protéique journalier est au minimum de 60g/j on recommande de consommer une portion de 100g de protéines durant les deux repas principaux de la journée. On privilégie les protéines animales (viandes, poissons, œufs, laitages) qui contiennent plus d'acides aminés essentiels aux protéines végétales.

Le fait de bien quantifier l'apport glycémique permet de contrôler les glycémiques postprandiales. La consommation de saccharose est exclue de l'alimentation.

Les fibres sont classiquement recommandées au cours du DG, puisqu'elles permettraient de diminuer la glycémie postprandiale. On conseille d'en consommer au moins 28g/j. (38)

Les besoins en minéraux, iode et calcium sont similaires à une femme enceinte non diabétique.

L'apport en calcium doit être suffisant durant la grossesse puisqu'il contribue au développement du squelette du bébé. Le calcium sera apporté par la consommation trois fois par jour de produit laitier (yaourt, lait, fromage blanc, fromage). Pour les personnes ne consommant pas de produits laitiers nous pouvons conseiller de boire des eaux riches en calcium (au moins 150mg/l), afin de permettre la fixation du calcium sur les os il faut la présence de vitamine D normalement synthétisé par la peau suite à l'exposition au soleil, mais cette vitamine D est également retrouvée dans les poissons gras, comme

la sardine ou le saumon, ou dans certains produits laitiers enrichis en vitamine D.

L'apport d'iode doit être également suffisant, il participe au développement de la glande thyroïde ainsi qu'au développement du cerveau de l'enfant. Cet iode sera retrouvé dans le sel de table iodé, dans les crustacés bien cuits (moules), dans les poissons de mers (cabillauds) et dans les œufs.

L'hydratation doit comprendre 2.5l d'eau par jour, dont un litre est fourni par l'alimentation et 1.5l par les boissons. Si l'alimentation est insuffisante en certains minéraux (Ca, Mg..) il convient de conseiller des eaux riches en minéraux et pauvre en sodium. La consommation d'alcool est bien entendu contre-indiquée pendant une grossesse.

Tous ces nutriments seront apportés sous forme de trois repas glucidiques par jour indispensables afin d'éviter les cétones. Les collations se discutent au cas par cas, l'intérêt du fractionnement alimentaire (repas plus fréquent et plus légers) reste débattu, néanmoins il permet de réduire les fringales ainsi que les nausées. (38)

Pour les patientes obèses présentant un DG, une restriction calorique améliore l'équilibre glycémique et permet de diminuer la prise de poids, ceci est confirmé par les études ACHOIS et NICHD qui mettent en évidence l'impact de la diététique sur la limitation de la prise de poids.

L'apport calorique chez une femme obèse peut être réduit mais pas au-delà de 30% afin d'éviter une cétonurie qui apparaît au-delà ; par conséquent le CNGOF ainsi que la SFD recommandent un apport au minimum de 25kcal/kg/j calculé à partir du poids avant la grossesse, sans descendre au-dessous de 1 500kcal/j. (38)

À cette prise en diététique en première intention s'ajoute la pratique d'une activité physique régulière, certes douce (marche, natation, gymnastique douce), mais de 30minutes, 3 à 5 fois par jour, afin d'améliorer l'insulinosensibilité, les glycémies postprandiales et d'éviter le recours à l'insuline.

C. Instauration d'une insulinothérapie

1. A quel moment instaurer une insulinothérapie ?

L'insuline est le seul traitement médicamenteux de l'hyperglycémie actuellement validé par le CNGO et la FDG durant la grossesse puisqu'elle ne traverse pas le placenta. L'instauration de celle-ci sera envisagée lorsque les objectifs glycémiques pour une patiente souffrant d'un DG ne sont pas atteints après 7 à 10 jours de règles hygiéno-diététiques. (38)

Le maintien d'un bon contrôle glycémique tout au long de la grossesse est indispensable pour réduire les complications materno-fœtales, par conséquent l'optimisation de l'insulinothérapie pour les patientes atteintes d'un DT1 se fera à partir de la période préconceptionnelle et devra être maintenue tout au long de la grossesse.

2. But de l'insuline

L'insulinothérapie aura pour effet de diminuer la glycémie maternelle ainsi que les substrats énergétiques acide gras et acide aminé qu'elle transmet au fœtus afin de corriger l'hyperglycémie à jeun et diminuer les pics d'hyperglycémie postprandiale.

Les différentes actions du traitement par l'insuline sont donc :

- Rétablir l'euglycémie ;
- Diminuer le taux d'acide gras libre circulant en bloquant la lipolyse ;
- Diminuer le taux d'acide aminé à l'origine de l'anabolisme protéique ;
- Diminuer le flux énergétique destiné au fœtus à l'origine de la macrosomie.

3. Insulines utilisées et modalités d'utilisation (40)

L'obtention d'un bon contrôle glycémique durant la grossesse peut nécessiter l'instauration d'une insulinothérapie ou alors l'intensification de celle-ci par le biais de multi injection voire d'une pompe à insuline assorties d'une autosurveillance dense.

Pour traiter le diabète deux types d'insulines sont disponibles en France, les insulines dites humaine (séquence d'acide aminé obtenue par génie génétique) et les analogues d'insuline dont la séquence d'acides aminés a été

modifiée par rapport à l'insuline humaine, parmi celle-ci on peut distinguer les analogues rapides, intermédiaires et lents.

a) Structure de l'insuline

L'insuline est un polypeptide synthétisé par les cellules bêta des ilots de Langerhans, elle est constituée d'une chaîne A de 21AA, d'une chaîne B de 30AA et de deux ponts disulfures inter-caténaires et un pont disulfure intra-caténaire.

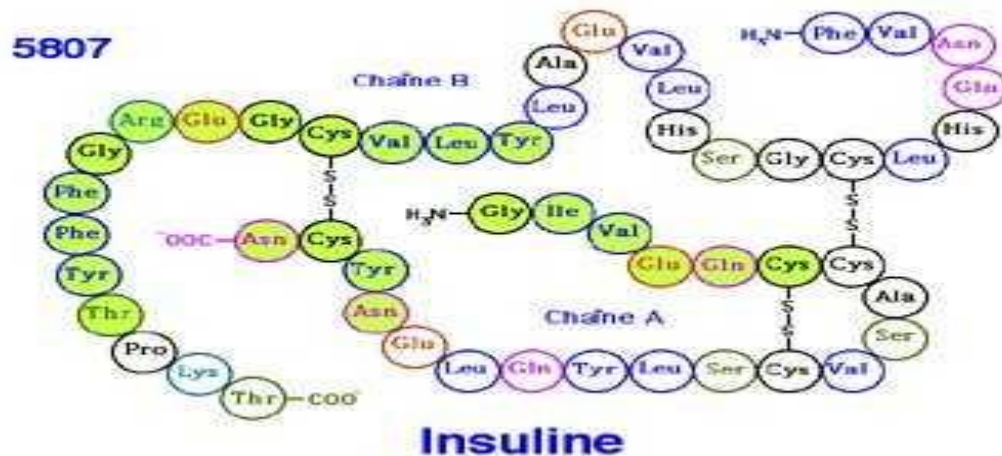


Schéma 6 : Structure de l'insuline humaine. (40)

À pH neutre et à la concentration physiologique, l'insuline se trouve sous forme monomérique, forme biologiquement active. Cependant dans certaines conditions, quand la concentration d'insuline est supra physiologique, on observera une dimerisation de l'insuline et si on ajoute du Zn à l'insuline sous forme dimère celle-ci s'hexamérise, des cristaux se forment et l'insuline sera stockée. La structure de l'insuline humaine est proche de celle de l'insuline bovine et porcine, cela permettait autrefois de produire l'insuline humaine de manière héli synthétique : à partir d'insuline porcine une transpeptidation était faite (échange d'une alanine par une tyrosine), cependant actuellement l'insuline humaine est produite par bio génétique : on introduit dans un plasmide un fragment ADN codant l'insuline, le plasmide est introduit dans une cellule bactérienne (*E-coli* ou *Saccharomyces cerevisiae*), la lecture du gène humaine présent sur le plasmide va se faire par la machinerie cellulaire. On aboutira alors à la production de la protéine qui sera ensuite purifiée.

b) Insuline ordinaire

Il s'agit d'insulines humaines d'action rapide et brève, ils agissent rapidement pendant quelques heures seulement.

Les spécialités disponibles en France sont :

- Actrapid* ;
- Insuman rapide* ;
- Umuline rapide*.

Ces insulines nécessitent d'être administrées 30 minutes avant chaque repas et, par leur action courte, d'être répétées trois fois par jour. Elles seront toutes limpides.

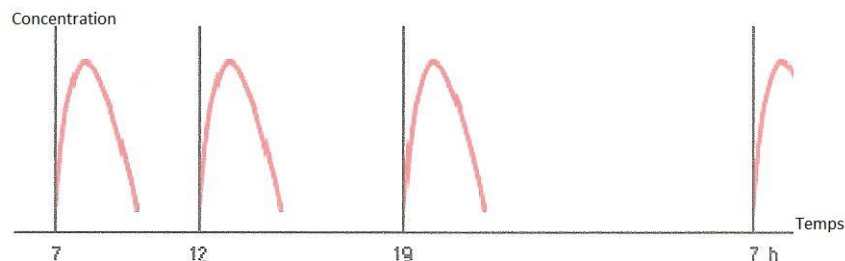


Schéma 7 : Cinétique d'action des insulines rapides (41)

c) Insuline intermédiaire type NPH (*Neutral Protamine Hagedorn*)

À partir de cette insuline humaine il est possible de modifier la durée d'action notamment en lui ajoutant de la protamine en quantité égale avec quelques traces de Zn en tampon phosphate cela permet d'obtenir une insuline humaine d'action intermédiaire type NPH. La protamine est une substance à effet retard qui a la propriété de fixer une quantité précise d'insuline, elle est responsable de l'aspect laiteux des insulines NPH.

Toutes les insulines de type NPH ont un aspect laiteux et nécessitent d'être homogénéisées avant chaque utilisation en retournant une dizaine de fois le flacon ou le stylo.

Les spécialités disponibles en France sont :

- Insulatard NPH* ;
- Insuman basal* ;
- Umuline NPH*.

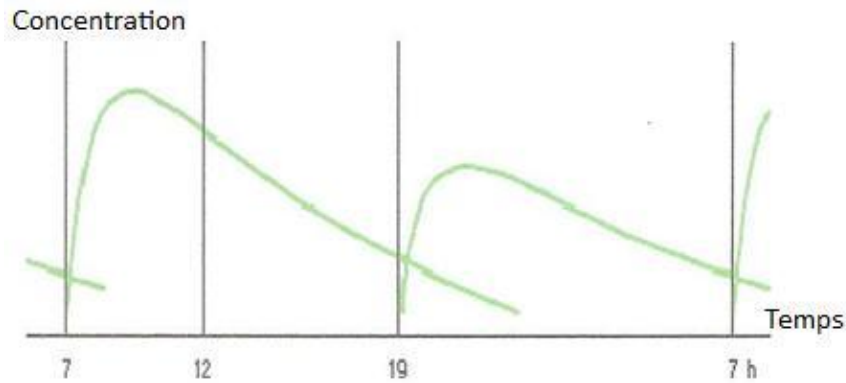


Schéma 8 : Cinétique d'action des insulines de type NPH (41)

Face à ces insulines humaines d'action rapide et intermédiaire mis sur le marché, des analogues de l'insuline ont été développés pour réduire les problèmes immunogènes rencontrés et rendre l'imprégnation insulinique la plus physiologique possible.

Le principe de cette production était de respecter la séquence d'AA qui était impliquée dans la liaison de l'insuline à son récepteur afin de ne pas affecter l'activité biologique et de modifier les acides aminés intervenant dans la formation des dimères et hexamères (derniers acides aminés de la chaîne B : B28-29-30). Soit on cherche à augmenter la stabilité des hexamères donc on entraîne un retard de solubilisation ou à augmenter la liaison à l'albumine, soit on abolit la capacité de dimerisation et on accélère ainsi la diffusion.

d) Les analogues rapides

Des analogues rapides ont donc été produits, il s'agit de structures qui limitent l'hexamérisation et par conséquent accélère l'absorption, l'injection se fera juste avant le repas pour reproduire le pic insulinique physiologique qui apparaît 15 à 30 minutes après l'apport glucidique. Trois molécules ont été synthétisées : l'insuline lispro, l'insuline asparte et la glulisine.

L'insuline lispro a été la première disponible, il s'agit d'une insuline biogénétique obtenue par la méthode de l'ADN recombinant, elle a subi une inversion de deux acides aminés en C-terminal de la chaîne B (Proline B28 Lysine B29). Cela a permis de diminuer d'un facteur 300 la constante de dimerisation. L'insuline lispro se présente sous la forme d'une solution de 100UI/ml et est commercialisée sous la spécialité Humalog*.

L'insuline asparte est une insuline biogénétique obtenue par la technique de l'ADN recombinant, elle comporte une substitution d'acide aminé en B28 (Proline remplacé par acide aspartique) qui introduit une charge négative cela contribue à réduire la formation d'hexamère.

En France elle est commercialisée sous le nom de Novorapid* c'est une solution injectable de 100UI/ml.

La glulisine est également une insuline biogénétique, deux modifications ont été effectuées: substitution de la Lysine B29 par l'acide glutamique (changeant une charge positive par une charge négative) et substitution de l'acide aspartique B3 par une lysine. Elle est commercialisée sous la spécialité Apidra*, il s'agit d'une solution de 100 UI/ml.

L'avantage par rapport à l'insuline humaine rapide est une absorption plus rapide de 15 minutes, un Cmax deux fois plus élevé et un Tmax deux fois plus rapide. Les variabilités d'absorption seront moindres, nous aurons une meilleure reproductivité. Ces analogues rapides permettront de réduire les épisodes d'hypoglycémies modérées, le nombre d'hypoglycémie sévère ainsi que le risque d'hypoglycémie nocturne ou à distance des repas.

e) Les analogues lents

Actuellement en France nous disposons de deux analogues lents de l'insuline, l'insuline glargine commercialisée sous le nom de Lantus* et l'insuline detemir commercialisée sous le nom de Levemir*.D'ici un ou deux ans un troisième analogue lent de l'insuline devrait être commercialisé : l'insuline dégludec.

L'insuline glargine est obtenue par addition de deux arginines en C-terminal de la chaîne B et par le remplacement de l'asparagine en C-terminal de la chaîne A par une glycine. Les modifications sur la chaîne B affectent le point isoélectrique de la molécule. Soluble à pH acide, l'insuline glargine précipite après injection sous-cutanée, au pH physiologique. Cela explique la durée d'action prolongée de cet analogue. A noter qu'une quantité de zinc est rajoutée à la préparation pour faciliter la recristallisation de l'insuline et accroître son pouvoir retard. Le délai d'action de cette insuline est de 2 à 4 heures avec une durée de 20 à 24 heures, que ce soit pour la glargine et la detemir, elles possèdent un profil plus plat à contrario de l'insuline type NPH, par conséquent moins d'hypoglycémie nocturne et d'hyperglycémie matinale.

Elles seront limpides donc ne nécessiteront pas d'être remises en suspension, cependant on ne pourra pas les mélanger dans un même stylo avec une autre insuline. Il est toutefois possible de se l'injecter en même temps qu'une autre insuline mais sur un autre endroit.

L'insuline detemir est formée par adjonction d'un acide gras acide C14 (acide myristique) à la lysine B29 et le retrait de la thréonine en B30. Cette addition, ainsi que la délétion de la thréonine B30, favorise une liaison réversible à l'albumine. L'action prolongée résulte d'une part de la liaison à l'albumine liée à la présence de l'acide gras, et d'autre part à la précipitation sous-cutanée en présence de zinc. Son délai d'action sera de 1 à 2 heures avec une durée d'action de 14 à 20 heures, soit un peu plus court que la glargine. Cela pourra nécessiter chez certains patients deux injections par jour contrairement à la glargine où une seule est suffisante.

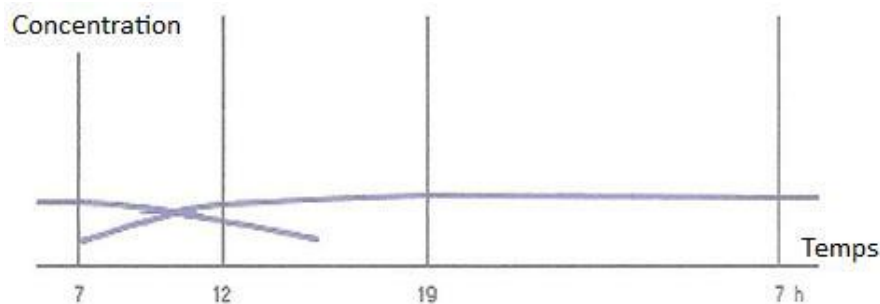


Schéma 9: Cinétique d'action des analogues lents (41)

L'insuline dégludec va se différencier de l'insuline humaine par deux modifications majeures. On peut observer la délétion de la thréonine en position B30 et l'addition d'un acide gras à 16 carbone relié à la lysine en position B29. La liaison entre la chaîne carbonée et la lysine B29 est assurée par l'acide γ glutamique. En plus de ces modifications structurales visant à retarder sa libération SC, l'insuline dégludec va être conditionnée sous forme de solution en présence de zinc et de phénol, cela va lui conférer des propriétés originales.

Sous sa forme commerciale l'insuline va se trouver sous forme de di-hexamère, après injection sous-cutanée le phénol se disperse et les di-hexamères s'assemblent afin de former des multi-hexamères solubles et stable à l'origine d'un dépôt au point d'injection.

De ces multi-hexamère les monomères de dégludec vont être libérés progressivement conférant cet effet retard. Ces monomères sont ensuite se fixer sur l'albumine du plasma et des tissus interstitiels grâce à la chaîne carbonée en position 29 cela contribue à l'effet retard recherché.

		Début d'action	Pic d'action	Durée d'action (heures)
Insuline ordinaire		30-60 min	2-3 h	5-8
Analogues rapides :	Lispro	5-15 min	30-90 min	4-6
	Aspart	5-15 min	30-90 min	4-6
	Glulisine	5-15 min	30-90 min	4-6
Insuline intermédiaire (NPH)		2-4 h	4-10 h	10-16
Analogues lents :	Detemir	3-4 h	6-8 h	12-20
	Glargine	2-4 h	Pas de pic	20-24

Schéma 10 : Résumé des caractéristiques cinétiques des préparations d'insuline et d'analogues (hors mélanges) commercialisées en France (40)

Comme la rapidité et la durée d'action des insulines sont variables selon leur type et que plus l'insuline agit rapidement plus son action est de courte durée, il peut être nécessaire d'utiliser un mélange d'insulines pour avoir une action rapide après l'injection et néanmoins une durée d'action prolongée.

Parmi les mélanges déjà prêts dans le flacon ou le stylo on retrouve l'association insuline NPH, insuline rapide ou l'association analogue NPH, analogue rapide.

En France, les spécialités renfermant le mélange insuline NPH et insuline rapide sont :

- Mixtard 10*, Mixtard 20*, Mixtard 30*, Mixtard 40*, Mixtard 50*;
- Insuman Comb 15*, Insuman Comb 25*, Insuman Comb 50*;
- Umuline profil 30*.

Le chiffre indiqué correspond au pourcentage d'insuline rapide.

Les spécialités renfermant le mélange analogue NPH et analogue rapide sont :

- Humalog Mix 25*, Humalog Mix 50* ;
- NovoMix 30*, NovoMix 50*.

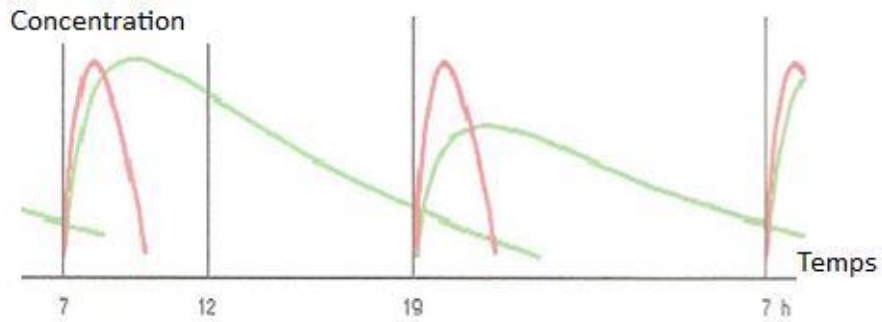


Schéma 11 : Cinétique d'action des mélanges (41)

Comme nous l'avons évoqué, l'administration d'insuline peut se faire soit par le biais d'un stylo auto-piqueur avec des injections pluriquotidiennes ou alors par le biais d'une pompe à insuline.

Selon les recommandations pour la pratique clinique de 2010 élaborées par le CNGO et la SFD l'utilisation des analogues rapides de l'insuline (lispro et aspart) durant la grossesse présente efficacité et sécurité, en ce qui concerne la glulisine il n'existe pas de données suffisantes pour permettre une utilisation en routine. Il en est de même pour les analogues lents de l'insuline auxquels il faut préférer l'insuline NPH. (38)

Ces insulines permettent une amélioration de l'Hb1Ac par une réduction des glycémies post prandiales ainsi que moins d'hypoglycémie notamment dans les périodes critiques comme les 12 premières semaines d'aménorrhée ou en fin de grossesse.

Les analogues d'action lente présentent un intérêt évident dans les schémas basal bolus, puisqu'ils sont caractérisés par une absence de pic et une concentration relativement constante sur les 24h. Ceci permet une amélioration de l'équilibre glycémique et un risque moindre d'hypoglycémie, surtout nocturne.

Il n'existe pas de schéma standard. Le CNGO ainsi que la FDG recommande, après contrôle glycémique, 1 injection avant les 3 repas d'analogue rapides de l'insuline et une injection vers 21h d'insuline d'action intermédiaire. (38)

La mise en place d'une pompe en sous cutanée sera réalisée lorsque le niveau d'exigence métabolique implique le recours à une insulinothérapie intensive ; cela pourra se faire soit en préconceptionnelle pour une femme DT1 ou durant la grossesse.

Il s'agit de pompes miniaturisées portables fonctionnant à piles ou à batteries portées sur 24 heures avec un retrait possible de 1 à 2 heures.

Il existe deux systèmes de pompes à insuline soit un système péristaltique ou un système type pousse seringue, chaque marque a son modèle. Ces pompes vont permettre la reproduction la plus fidèle possible des sécrétions physiologiques d'insuline. Alors que l'administration la plus fréquente d'insuline se déroule selon le schéma basal-bolus, c'est-à-dire l'insuline rapide juste avant les repas et l'insuline lente 1 à 2 fois par 24 heures, la pompe à insuline ne possède qu'un seul type d'insuline (l'insuline rapide) et c'est juste le débit qui change. C'est la pompe elle-même qui se chargera de délivrer le basal-bolus.

Les pompes se présentent sous la forme d'un dispositif de perfusion c'est-à-dire qu'elles comprennent la tubulure, le cathéter SC, l'embase ou la fixation selon les types de pompe.

Les réservoirs des pompes sont de deux types :

- Soit c'est une cassette-réservoir qui est à usage multiple et le patient doit venir remplir son réservoir à l'aide d'une seringue ;
- Soit le réservoir est une cartouche pré-remplie d'insuline et le patient n'a juste qu'à changer cette cartouche (ce système tend à disparaître).

Le cathéter sera à changer tous les trois jours et la tubulure tous les 6 jours.

La pompe sera contrôlée par le diabétique, l'insuline basale sera injectée selon une programmation sur 24 heures et le bolus avant chaque repas. La pompe peut communiquer avec un lecteur de glycémie afin de proposer, selon la glycémie, une augmentation ou une diminution de dose.



Schéma 12 : Pompe à insuline

Comparée à un schéma conventionnel optimisé comprenant plusieurs injections d'insuline par jour, l'infusion en SC d'insuline par pompe externe offre une meilleure qualité de vie, permet de réduire significativement les

variations glycémiques (en particuliers les hypoglycémies nocturnes et les hyperglycémies du réveil) et permet une amélioration rapide et constante de l'équilibre glycémique lorsque le diabète est mal contrôlé sous injections en début de grossesse.

L'utilisation de cet outil thérapeutique requiert une expertise justifiant une prise en charge par un centre de référence, elle ne sera possible que si le patient en parallèle effectue une auto surveillance fréquente c'est-à-dire 4 à 6 contrôle par jour.

Il existe également des pompes couplées à un capteur ou alors à un lecteur de glycémie. Lorsque la pompe est couplée à un capteur elle communique avec lui par radiofréquence, lorsque le capteur détecte une anomalie de glycémie il propose à la pompe un nouveau schéma d'administration, le schéma est envoyé à la télécommande et c'est au patient de décider s'il le suit ou pas on est dans le cas d'un système ouvert.

Autre possibilité : la pompe à insuline communique avec le lecteur de glycémie et donc détecte également les anomalies et propose au patient un nouveau schéma à suivre ou non. Enfin toutes les données de la pompe peuvent être envoyées sur un logiciel informatique ce qui permettra à l'endocrinologue ou au pharmacien de ville de suivre son patient.



Schéma 13 : Pompe à insuline couplée à un capteur de glucose

D. Place des antidiabétiques oraux durant la grossesse

Les recommandations actuelles en France imposent le recours à l'insulinothérapie dès lors que les règles hygiéno-diététique ne permettent plus obtenir une normo-glycémie.

Cependant, depuis quelques années, la publication de nombreuses études contribue à prouver l'innocuité des ADO ainsi qu'une efficacité comparable à celle de l'insuline.

La méta-analyse de Moretti et al (42) publiée en 2008 rapportait neuf études dont une seule randomisée, celle de Langer et al (43), pour un total de 745 femmes traitées par Glibenclamide à partir de la 24 SA, et 367 traitées par insuline. Sous Glibenclamide le risque de macrosomie n'était pas accru, aucune différence n'a pu être observée en termes de taux de transferts en néonatalogie, d'hypoglycémie néonatale ou d'anomalie fœtale.

La revue de Nicholson et al (44) reprend 3 études randomisées Glibenclamide versus insuline (43) (45) (46), une étude randomisée insuline versus Metformine (47) et 5 études observationnelles (48) (49) (50), il en émane que les objectifs glycémiques étaient atteints par 80% des patientes sous Glibenclamide. Le pronostic fœtal ou maternel était comparable sous Glibenclamide ou Metformine par rapport à l'insuline.

Une étude a été réalisée en Guyane Française, au centre hospitalier Franck-Joly qui effectue 2 200 accouchements annuels. Au sein de cette population nous observons une augmentation régulière du DG, cependant la mise en œuvre d'une insulinothérapie au sein de ce groupe se révèle difficile en raison d'une population non francophone parfois analphabète et en grande précarité sociale. (51)

Le dépistage est en pratique systématique dans l'ouest guyanais par le test d'O'Sullivan avec 50g de glucose, cependant, en raison du mauvais suivi des grossesses, ce dépistage n'a pu être proposé qu'à 30% des patientes entre janvier 2005 et avril 2009. Durant cette période des cas de diabète nécessitant un traitement après échec du régime seul ont été relevés.

Pour chaque cas il a été précisé : l'âge, l'ethnie, la parité, les antécédents médicaux et obstétricaux, le terme de diagnostic et de traitement, la posologie médicamenteuse et la surveillance.

La dose de départ du Glibenclamide était de 2,5mg/j, l'augmentation s'est faite par paliers en fonction des glycémies jusqu'à une dose maximale de 20mg/j. Le but du traitement était de maintenir une glycémie à jeun à moins de 0,95g/l et une glycémie deux heures après les repas en dessous de 1,20g/l.

La surveillance par glycémie capillaire se faisait six fois par jour par la patiente qui notait les résultats sur un carnet.

En cas d'équilibre insatisfaisant avec une dose de 20mg il était rajouté ou substitué de l'insuline.

La surveillance était hebdomadaire ou bimensuelle selon l'équipe, avec lecture du carnet d'auto surveillance, examen obstétrical et analyse d'urine. Une échographie supplémentaire était réalisée vers la 35-36 SA pour un contrôle biométrie.

Cette étude a calculé le pourcentage de patientes équilibrées sous traitement oral, les doses nécessaires, la fréquence des complications materno-fœtales et les taux de césariennes et de macrosomies.

Un traitement médicamenteux par ADO a été instauré chez 37 patientes.

Cette étude a été réalisée sur un petit nombre de patientes mais dans une population peu coopérative pour le suivi de la grossesse et du diabète. Des accidents antérieurs dus à une mauvaise utilisation de l'insuline ont amenés le professionnel de santé à se tourner vers un traitement médicamenteux par voie orale. Ainsi, dans 64,8% des cas un équilibre glycémique a été atteint.

Cette étude réalisée en Guyane Française a montré la facilité d'utilisation des ADO et la meilleure acceptabilité par les patientes, leur utilisation représente une alternative non négligeable à l'insulinothérapie.

Actuellement trois classes d'ADO sont utilisées : (hors AMM)

- Les sulfamides hypoglycémiantes : le Glibenclamide commercialisé en France sous la spécialité Daonil. Il s'agit d'un sulfamide hypoglycémiant à longue durée d'action qui agit en stimulant la sécrétion d'insuline ;
- Les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase : l'Acarbose commercialisé en France sous la spécialité Glucor. Il s'agit d'une molécule non absorbée par l'intestin permettant une inhibition de l'alpha glucosidase intestinal de manière compétitif et réversible aboutissant à une réduction de l'absorption intestinale de glucose ;
- Les biguanides : la Metformine commercialisée en France sous la spécialité Glucophage.

Cette molécule possède trois niveaux d'action :

- Une action au niveau digestif qui contribue à diminuer l'absorption des sucres des acides aminés et des acides gras, donc diminution du poids ;
- Une action hépatique en diminuant la néoglucogenèse ;
- Une action périphérique en augmentant l'utilisation de glucose par le muscle et le tissu adipeux.

Cependant, la principale question porte sur leur innocuité au cours de la grossesse, notamment l'absence de malformation.

En 2000, Langer et al dans une étude rétrospective chez 850 patientes enceintes atteintes de diabète de type 2 et exposées à différentes classes ADO, ne retrouvent pas de différence en termes de malformations par rapport aux patientes sous insuline (43).

L'étude d'Eliot et al a également démontrée l'absence de passage placentaire du Glibenclamide et l'absence de passage dans le lait maternel (52). Quant à la Metformine, elle est utilisée pour réduire les fausses couches dans le syndrome des ovaires polykystiques. Elle traverse le placenta mais il n'a pas été retrouvé d'effet tératogène ou d'augmentation des malformations congénitales.

Actuellement, l'utilisation des ADO pendant la grossesse est admise par le Collège de gynécologues et obstétriciens américains (52). En France le centre de référence sur les agents tératogène ne contre indique pas l'utilisation de la Metformine ainsi que le glibenclamide durant la grossesse si les spécialistes en charge de la patiente le jugent pertinent (37). Cependant selon les recommandations pour la pratique clinique établie par le CNGO ainsi que la SFD en 2010 l'utilisation des ADO est hors AMM. Malgré la publication d'études prouvant l'absence de tératogénicité ou d'aggravation du pronostic fœto-maternel avec le Glibenclamide ou la Metformine aucune étude atteint la puissance statistique nécessaire pour évaluer le risque ; d'autant plus que la Metformine traverse le placenta.

E. Prise en charge obstétrical

1. Surveillance obstétrical

Selon HAS 2007 la surveillance obstétricale reposera sur une consultation prénatale mensuelle qui pourra être effectuée par le médecin traitant ainsi qu'une sage-femme pour la réalisation de certains actes en l'absence de complications et si les objectifs glycémiques sont atteints. Cette prise en charge ne diffère pas de celles des autres femmes. Cependant l'avis d'un gynécologue obstétricien ainsi que celui d'un diabétologue est nécessaire. En France, une surveillance échographique trimestrielle est recommandée. (53)

La 1^{ère} échographie sera réalisée entre la 12^{ème} et 14^{ème} SA, elle aura pour objectifs de préciser le début et l'évolutivité de la grossesse, le nombre d'embryons, et de réaliser une étude morphologique précoce, précisant notamment l'épaisseur de la clarté nucale (signe d'appel de la trisomie 21).

La 2^{ème} échographie sera réalisée entre la 22^{ème} et 24^{ème} SA, elle permettra de détecter les malformations fœtales. Sa sensibilité est de 70 % chez les femmes de poids normal contre 30 % chez les femmes obèses.

La 3^{ème} échographie s'effectuera entre la 32^{ème} et 34^{ème} SA, elle consistera à mesurer la biométrie fœtale, évaluer la quantité de liquide amniotique et de préciser la présentation fœtale et la localisation placentaire.

Une dernière échographie est généralement proposée vers la 37^{ème} SA pour mesurer la biométrie fœtale et aider au choix de la voie d'accouchement.

Cependant, en cas de mauvais contrôle de la glycémie, de suspicion de macrosomie, une échographie mensuelle est recommandée avec une mesure du périmètre abdominal et une estimation de la quantité de liquide amniotique. L'étude du septum ventriculaire présentera un intérêt en cas de diabète pré gestationnel, afin de diagnostiquer une cardiomyopathie hypertrophique cause de souffrance fœtale et de mort in utero. (54)

2. Choix du moment et du lieu d'accouchement

Selon la recommandation du CNGO et de la SFD (55), si le diabète est bien équilibré et en l'absence de complications, il n'y a pas d'indication à interrompre la grossesse avant la 38^{ème} SA, si les conditions obstétricales sont favorables une programmation de l'accouchement par voie basse est même possible.

En cas de complications (prééclampsie, retard de croissance intra-utérin, souffrance fœtale) une extraction par césarienne sera préférable même avant la 34^{ème} SA après appréciation de la maturité pulmonaire fœtale, corticothérapie et adaptation de la prise en charge diabétologie.

En cas de césarienne prévue pour des raisons obstétricales (anomalie de présentation, utérus-cicatriciel) la césarienne sera effectué autour de la 38^{ème} SA.

Cette prise en charge obstétricale se fera dans une maternité disposant d'un environnement périnatal adapté et travaillant en étroite collaboration avec les diabétologues.

3. Voie d'accouchement

En cas de diabète gestationnel, le choix de la voie d'accouchement repose sur le dépistage de la macrosomie dont l'objectif est de prévenir la dystocie des épaules responsable de fracture de la clavicule et/ou de l'humérus ainsi que la paralysie de plexus branchial. Cependant la question est de savoir à partir de quel poids estimé il semble préférable de proposer une césarienne pour prévenir cette dystocie des épaules ainsi que la paralysie du plexus branchial. Selon plusieurs études réalisées notamment celle de Langer et al, de Ecker et al ; le CNGO et la SFD (55) considère que la césarienne doit être proposée à une patiente diabétique lorsque le poids fœtal estimé est supérieur à une valeur comprise entre 4 250 et 4 500g (56) (57)

Poids à la naissance	Mère diabétique %	Mère non diabétique %
4 000 – 4 249 g	3,1	2,7
4 250 – 4 499 g	7,4	5,2
4 500 – 4 749 g	27,9	8,1
4 750 – 4 999 g	55,6	14,8
≥ 5 000 g	62,5	9,8

Schéma 14 : Pourcentage de dystocie des épaules pour les macrosomes selon Langer et al (56)

Facteur de risque	Odds Ratio	Intervalle de confiance
Diabète	3,19	1,62 – 6,27
Césarienne	0,05	0,01 – 0,20
Poids de naissance		
≥ 4 000 g versus < 4 000 g	9,56	6,15 – 14,86
≥ 4 500 g versus < 4 500 g	17,94	10,29 – 31,28
≥ 5 000 g versus < 5 000 g	45,15	15,81 – 128,75

Schéma 15 : Facteurs de risque de Plexus brachial parmi une population totale de 77 616 patientes, 4,5% étaient diabétiques (57)

L'accouchement par césarienne sera également proposé si la maman présente un utérus cicatriciel même si le bébé présente un poids estimé normal. Néanmoins si le diabète est bien équilibré et en l'absence de complications un accouchement spontané par voie basse peut être envisagé, soit à terme pour certains, ou pour d'autre à 38 SA par un déclenchement systématique sous anesthésie péridurale. (55)

4. Modalité de prise en charge du diabète lors de l'accouchement

D'un point de vue maternel, le travail peut être considéré comme une épreuve d'effort à l'origine d'une diminution des besoins en insuline, avec un risque d'hypoglycémie notamment en cas d'insulinothérapie intensive. D'un point de vue fœtal, l'objectif est de préserver le bien être fœtale en prévenant les hypoglycémies néonatales liées à un hyperinsulinisme maternel.

En salle de naissance il sera inutile de pratiquer une politique agressive (insulinothérapie) pour contrôler la glycémie maternelle, pouvant être responsable chez la mère d'une hypoglycémie mal tolérée par le fœtus. Toutefois, une surveillance rapprochée pourra être effectuée en salle de naissance (glycémie capillaire, bandelette urinaire à la recherche d'une cétonurie). Une insulinothérapie associée à une perfusion glucosée pourra être instauré si la glycémie est supérieure à 1,44g/l.

Cependant, pour les patientes traitées par de fortes doses d'insuline, une concertation préalable avec un diabétologue est recommandée pour décider de la prise en charge pendant le travail. (55)

F. Particularité de la prise en charge du nouveau-né de mère diabétique

Grâce aux progrès de la prise en charge des grossesses diabétiques, le pourcentage de mortalité périnatale est proche de celui des autres grossesses, c'est-à-dire environ 1%. Pourtant le nouveau-né de mère diabétique demeure plus fragile que les autres et nécessite la présence d'une équipe multidisciplinaire entraînée à sa prise en charge spécifique.

Précédemment nous avons vu que la naissance pouvait se dérouler dans la maternité de proximité sauf en cas de prématurité, de malformation grave ou d'anomalie majeure de la croissance fœtal. (58)

Chaque maternité devra disposer d'un protocole de prise en charge du nouveau-né de mère diabétique en particulier pour le dépistage et la prise en charge des hypoglycémies. (*Annexe 3*)

On parle d'hypoglycémie lorsque la glycémie est inférieure à 0,36g/l. Le risque d'hypoglycémie sévère est faible lors de diabète gestationnel, cependant la macrosomie augmente ce risque.

La surveillance systématique de la glycémie n'est pas indiquée chez les enfants de mère avec un DG traité par régime seul et dont le poids de naissance est entre le 10^{ème} et 90^{ème} percentile. Cependant la surveillance de la glycémie est recommandée pour les nouveaux nés de mère DT1 ou avec un DG traité par insuline ou dont le poids de naissance est inférieur au 10^{ème} ou supérieur au 90^{ème} percentile. (58)

La mesure de la glycémie se fera sur du sang total après ponction capillaire à l'aide de glucomètre et de bandelettes réactives, il s'agit d'un geste simple, rapide et à faible coût. Cependant c'est une méthode peu fiable avec une sensibilité et une spécificité considérée comme insuffisante. L'idéal est le dosage au laboratoire sur un prélèvement réalisé sur un tube fluoré (tube contenant du fluor qui inhibe les enzymes de la glycolyse). Cette méthode est certes plus contraignante, de plus elle impose une ponction veineuse, mais elle est beaucoup plus fiable. Le compromis entre les deux est de choisir un glucomètre en fonction de sa fiabilité pour des valeurs élevées d'hématocrite et de vérifier régulièrement son étalonnage. En cas d'hypoglycémie un contrôle au laboratoire devra être réalisé, mais les mesures thérapeutiques devront être instaurées immédiatement.

Les nouveaux nés doivent être nourris le plus tôt possible après la naissance (environ 30 minutes) et à intervalles fréquents (au moins toutes les 2 à 3 heures) en encourageant l'allaitement maternel. Cette alimentation fréquente doit permettre de maintenir une glycémie préprandiale au-dessus de 0,36g/l. En l'absence de signe clinique d'hypoglycémie (pâleur, sueur, apnée, cyanose, hypotonie), la surveillance glycémique ne devra débuter qu'après la première tétée et juste avant la deuxième. (58)

Pourquoi les nouveaux nés de mère diabétique sont-ils plus exposés au risque d'hypoglycémie néonatale ?

À la naissance, le nouveau-né se trouve brutalement confronté à une interruption de ses apports nutritifs provenant de la mère.

Il mobilise alors le glucose et les acides gras à partir de ses réserves de glycogène et de triglycérides afin de pourvoir à ses besoins énergétiques. Pendant les heures qui suivent la naissance, les taux plasmatique de glucose baissent progressivement, pour finalement se stabiliser 2 à 3 heures après la naissance.

Cela explique pourquoi la glycémie capillaire ne s'effectue pas directement à la naissance mais plutôt 3 heures après. Cette adaptation est associée au relargage hépatique de glucose au rythme de 4 à 6mg/kg/min.

Des perturbations de cette réponse adaptative peuvent se produire dès que les circonstances périnatales sont modifiées (prématurité, troubles métaboliques maternels, retards de croissance, ...).

Ces enfants sont susceptibles de développer des hypoglycémies pendant une période plus ou moins prolongée, par défaut d'adaptation métabolique et endocrine.

Chez le fœtus de mère diabétique, l'hyperglycémie maternelle stimule la sécrétion d'insuline par le pancréas. Après la naissance, l'hypersecretion insulinaire peut continuer pendant plus de 24 heures malgré la brutale chute des taux de glucose. Le nouveau-né « normal » va augmenter sa production de glucagon, mobiliser les acides gras libres à partir des tissus graisseux. Chez le nouveau-né de mère diabétique, cette réponse ne survient pas. L'hyperinsulinisme et l'absence de contre régulation résultent en une diminution de production hépatique de glucose, une augmentation de la captation périphérique de glucose et une diminution de la lipolyse, provoquant une hypoglycémie chez le nouveau-né.

Cette chute de la glycémie peut être significativement diminuée lorsque la mère a bénéficié d'une bonne régulation glycémique pendant la grossesse.

Le nouveau-né devra bénéficier de la surveillance habituelle de l'ictère néonatal. Le dosage de la calcémie ainsi que la réalisation de la numération formule sanguine à la recherche d'une polyglobulie seront indiqués en fonction des signes clinique.

La réalisation d'examens complémentaires à la recherche de malformations cardiaques, osseuses ou cérébrales doit être orientée en fonction des signes à l'examen clinique. Ces malformations seront secondaires à un diabète pré gestationnel non diagnostiqué. (58)

III. Rôle du pharmacien d'officine

A. Optimisation thérapeutique via l'autocontrôle glycémique

Nous avons démontré précédemment que la grossesse chez une patiente diabétique, et ce que le diabète soit préexistant ou diagnostiqué lors de la grossesse, est une grossesse à haut risque en raison de l'influence du diabète sur le devenir materno-fœtal. Ces risques sont corrélés au degré d'hyperglycémie, par conséquent le monitoring des glycémies est devenu impératif dans la prise en charge. Le pharmacien aura un rôle crucial dans l'apprentissage, l'encadrement et le suivi de l'autosurveillance glycémique pour la patiente.

1. Importance de l'auto surveillance glycémique

L'autosurveillance glycémique permet de contribuer à l'optimisation thérapeutique et à la détermination de la stratégie de prise en charge, cependant aucun consensus ne définit la fréquence et les horaires. Certaines études notamment celle réalisées par Goldberg (59) et Veciana (60) amènent le CNGO ainsi que la SFD à recommander la réalisation de quatre glycémies capillaires (une à jeun et trois en postprandial) par jour lorsqu'il s'agit d'un DG traité uniquement par les mesures hygiéno-diététiques et six glycémies capillaires (à savoir avant les 3 repas et 2 heures après les repas) quand il s'agit d'un DT1 préexistant ou d'un DG traité par insulinothérapie. (38)

Le pharmacien devra vraiment sensibiliser la patiente à l'importance de l'ASG, fixer avec la patiente quand et combien de fois réalisé la glycémie et vérifier la bonne observance à chaque visite à l'officine en remettant, par exemple, un carnet d'autosurveillance glycémique. Ce carnet va permettre de reporter de manière régulière et avec précision les résultats de glycémie ainsi que le nombre d'unités d'insuline injectées si cela est nécessaire, cela permettra de mieux comprendre comment l'organisme réagit à l'alimentation, à la pratique d'une activité physique et à l'injection d'insuline.

Le pharmacien aura également le devoir de proposer une démonstration de cette mesure de glycémie capillaire sur lui-même ou à l'aide de solution de contrôle et ensuite inciter la patiente à manipuler le matériel devant lui afin de vérifier que certaines compétences sont bien acquises.

Il devra bien entendu rappeler les objectifs glycémiques à atteindre, soit inférieur à 0,95g/l à jeun, inférieur à 1,40g/l une heure après le repas et inférieur à 1,20g/l deux heures après le repas.

Parfois lors de défaut d'observance ou en cas de variabilité glycémique importante l'utilisation de capteur de glucose interstitiel est intéressante.

Ce capteur par méthode électrochimique permet de visualiser en continu le jour comme la nuit le taux de glucose dans le liquide interstitiel grâce à une électrode ou une microfibre implantée dans le tissu sous cutané. Ce capteur peut être couplé à une pompe à insuline permet de délivrer le nombre d'unité d'insuline adéquat. Ce dispositif non pris en charge par la sécurité sociale améliore la qualité de vie du patient en termes d'ASG et d'adaptation des doses d'insulines. (61)

2. Matériel du patient diabétique

Lorsqu'un DG est découvert chez une femme enceinte, en plus du stress de la nouvelle, la maman va se retrouver confrontée à l'ASG ainsi qu'à du matériel inconnu prescrit par son médecin. Afin de faciliter tout cela, le pharmacien aura pour rôle de lui proposer des produits qui soient le plus en accord avec son mode de vie et son milieu professionnel.

a) Le lecteur de glycémie

Cet appareil doit être à la norme NF EN ISO15197 afin d'associer fiabilité (une marge d'erreur de 15 % est acceptable), efficacité et facilité d'utilisation ; il va permettre à la femme enceinte de contrôler plusieurs fois par jour sa glycémie capillaire.

Deux méthodes sont utilisées afin de déterminer la glycémie :

-la réflectométrie : il s'agit d'une méthode colorimétrique, par le biais d'une réaction enzymatique on obtient une réaction colorée proportionnelle à la glycémie. Cette méthode est actuellement peu utilisée.

-l'électrochimie : La plupart des lecteurs utilisent cette méthode, le principe est de générer par le biais d'une réaction enzymatique un courant électrique proportionnelle à la glycémie. Cette méthode est beaucoup plus fiable.

Le lecteur devra être nettoyé régulièrement avec de l'alcool 70° et non de l'alcool 90° ou d'autre détergent qui pourrait interférer avec les mesures.

Plusieurs lecteurs sont actuellement disponibles sur le marché, le meilleur sera celui choisi par la patiente.

Il sera également important de signaler l'existence d'une étape de calibration pour certains lecteurs, ce qui va conditionner l'exactitude des résultats.

Cette étape devra être réalisée à chaque ouverture d'un nouveau flacon de bandelettes, soit par l'introduction d'une bandelette test ou l'introduction d'un code ou d'une puce de calibration par lot de bandelettes.

Cependant une innovation importante a été faite dans ce domaine, il s'agit de la technique du no-coding l'étape de calibration source d'erreurs n'est plus nécessaire.

b) Les bandelettes réactives

La bandelette est un dispositif à usage unique spécifique à un lecteur de glycémie. Elles se conservent dans un flacon bien fermé à l'abri de la lumière. Après ouverture du flacon elles devront être utilisées sous un délai de 3 mois.

c) Le stylo auto piqueur

Ce stylo va permettre d'obtenir une goutte de sang suffisante en étant le moins douloureux possible. Il est fourni avec le lecteur de glycémie, il peut être à lancette rechargeable ou à usage unique avec lancette intégrée.

Il sera important d'insister sur le fait que la lancette est stérile qu'à la première utilisation et qu'elle ne peut piquer qu'une seule fois. En cas de réutilisation le. Les lancettes devront donc être jetées après chaque utilisation.

d) Les bandelettes urinaires

Elles permettent de détecter une anomalie en recherchant la présence de corps cétoniques ou de glucose dans les urines.

Chez une personne à la fonction rénale normale la présence de glucose dans les urines apparaît quand la glycémie est supérieure à 1,8g. Quand la bandelette est donc positive à la glycosurie cela traduit une hyperglycémie nocturne d'intensité et de durée indéterminée.

Cela nécessite de revoir donc la dose d'insuline injectée la nuit et de l'augmenter de 2 UI en fonction des recommandations de l'endocrinologue.

Mais ces bandelettes peuvent également mettre en évidence la présence de corps cétonique dans les urines.

Ces corps cétoniques sont des déchets produits lors de l'utilisation des triglycérides comme sucre absorbable. Ce processus intervient quand l'alimentation est insuffisante ou si la sécrétion d'insuline est trop faible pour transformer les sucres présents dans le sang. La présence de ces corps cétonique dans le sang constitue un danger pour les reins et le système nerveux et peut être à l'origine d'une acidocétose (diminution du pH sanguin artériel) se caractérisant par l'association de ces symptômes :

- douleurs abdominales.
- nausées ou vomissements.
- accélération de la respiration.
- odeur fruitée caractéristique de l'haleine

Les bandelettes d'analyse des corps cétoniques sont présentées en flacons et sous forme de bandelettes enveloppées individuellement dans de l'aluminium. Comme elles sont sensibles à la lumière et à l'humidité, il faut les conserver dans leur flacon hermétiquement fermé. Vérifiez toujours la date de péremption sur le flacon ou l'emballage en aluminium des bandelettes individuelles et n'utilisez pas de bandelettes périmées.

Ces bandelettes traduisent l'équilibre glycémique nocturne.

Cétonurie -, glycosurie+	Les glycémies ont dépassé le seuil rénal d'élimination mais le déséquilibre n'est pas majeur
Cétonurie +, glycosurie+	Le patient a été en hyperglycémie plus sévère, et en insuffisance d'insuline pour une partie de la nuit
Cétonurie +, glycosurie-	Les glycémies demeurent correctes pendant la nuit mais les apports alimentaires de la veille au soir ont été insuffisants

Schéma 16 : Interprétation des résultats d'une bandelette urinaire

Le pharmacien, en expliquant l'intérêt de ces bandelettes, pourra sensibiliser la patiente à l'observance de ces contrôles en plus de l'ASG.

3. Protocole d'utilisation

La mesure de la glycémie capillaire nécessite une technique parfaite de prélèvement de l'échantillon de sang capillaire et une utilisation adaptée du matériel de ponction et du lecteur.

Le pharmacien pourra rappeler les étapes nécessaire : tout d'abord, la patiente devra se laver les mains à l'eau chaude en utilisant un savon doux ou un savon de Marseille (ne jamais utiliser de solution alcoolique), rincer abondamment à l'eau chaude en insistant sur le bout des doigts afin d'entraîner une vasodilatation et favoriser l'apparition d'une goutte de sang. La patiente devra bien sécher ses mains afin d'entraîner un étalement de la goutte de sang et une hémodilution par humidité.

À l'aide du stylo auto-piqueur, après avoir inséré une nouvelle lancette et avoir sélectionné la profondeur de la pique en fonction de l'épaisseur de la peau, une goutte de sang va être recueillie au bout de son doigt.

Il faudra conseiller à la patiente de se piquer sur le coté des doigts et non pas dans la pulpe car cela sera beaucoup plus douloureux.

Il conviendra également d'éviter de piquer au niveau du pouce et de l'index qui forment la pince.

La goutte de sang obtenue sera recueillie sur la bandelette réactive puis placée dans le lecteur. Le résultat s'affichera à l'écran et sera rapporté sur le carnet de suivi.

Le pharmacien, lors de la délivrance du matériel, pourra également remettre une brochure résumant les différentes étapes à réaliser ainsi qu'une boîte jaune afin de recueillir les DASRI, la patiente y mettra sa lancette, sa bandelette et son aiguille usagée, si injection d'insuline il y a.

B. Optimisation thérapeutique via l'éducation thérapeutique de la patiente

1. Les modalités d'utilisation de l'insuline

Dans le cadre d'un DG où les objectifs glycémiques ne sont pas atteints par les mesures hygiéno-diététiques ou lors d'une grossesse chez une femme DT1, une insulinothérapie est instaurée. Précédemment nous avons vu que le CNGOF ainsi que la SFD recommande l'injection d'analogue rapide avant les 3 repas ainsi qu'une injection d'insuline intermédiaire type NPH au coucher après contrôle glycémique. (38)

Trois moyens sont disponibles pour administrer de l'insuline : soit la seringue à usage unique munie d'aiguille, soit le stylo à insuline à usage unique ou réutilisable (beaucoup plus fréquent) ou alors une pompe portable SC à insuline.

Dans la majorité des cas, les patientes utilisaient lors d'un DG des stylos réutilisables et chez les patientes DT1, pour qui la grossesse a totalement déséquilibrée la glycémie, une pompe est bien souvent mise en place afin d'obtenir un équilibre parfait.

Le pharmacien devra délivrer plusieurs conseils à cette maman qui doit être placée sous insulinothérapie en terme de :

a) Profondeur d'injection

C'est un paramètre très important qui sera conditionné par la longueur des aiguilles.

En effet si l'aiguille est trop courte, on aura un reflux d'insuline au niveau superficiel et donc une prolongation du délai d'action, en revanche, si l'aiguille est trop longue, on injectera en IM cela raccourcira le délai et la durée d'action. Comme nous voulons administrer en SC, la taille des aiguilles sera conditionnée par la corpulence : si une patiente est obèse on choisira des aiguilles de 12mm, si la patiente est de poids normal on choisira des aiguilles de 8mm. En revanche, chez les enfants ou les personnes très menues nous aurons recourt aux aiguilles de 5mm.

b) Lieu d'injection

Le lieu d'injection est également important, il peut s'agir de la cuisse, de l'abdomen, du bras ou de la fesse.

Le pharmacien devra insister sur l'importance d'alterner les sites d'injections au niveau d'un même lieu en cercle, en M ou en W pour réduire les hypodystrophies.

c) Conservation des insulines

La conservation des insulines est également importante. Elles conditionnent l'efficacité du traitement. Elles se conservent toujours entre +2 et 8°C, avant la première utilisation il convient de la mettre une heure à température ambiante afin d'éviter que l'injection soit douloureuse ce qui pourrait nuire à la bonne observance du traitement.

Après ouverture l'insuline se conserve pendant 28 jours à une température inférieure à 25°C, on conseillera à la maman d'inscrire la date de 1^{ère} utilisation sur le stylo.

Le pharmacien pourra rédiger une fiche procédure rappelant les différentes étapes à suivre pour cette future maman :

d) Avant l'injection de sa dose d'insuline

- Il conviendra de vérifier la glycémie capillaire ;
- De remettre en suspension l'insuline si nécessaire (cas de l'insuline NPH) en inclinant doucement le stylo de bas en haut ;
- Vérifier l'homogénéité ;
- Fixer une aiguille ;
- Chasser les bulles d'air en faisant perler l'insuline au bout de l'aiguille, si c'est la 1^{ère} utilisation on peut sélectionner 2UI et les jeter ;
- Sélectionner la dose.

e) L'injection

L'injection de l'insuline se fera avec ou sans plis cutanés sur une peau propre, l'utilisation d'alcool et de coton n'est pas nécessaire, on délivrera la dose sélectionnée en appuyant totalement sur le bouton. Il conviendra d'attendre 10 secondes avant de retirer l'aiguille et de la jeter. Il ne sera pas nécessaire de masser.

L'instauration d'une insulinothérapie nécessite une phase d'apprentissage en ce qui concerne l'ASG, la manipulation du stylo à insuline et d'une autre part l'adaptation des doses en fonction des résultats glycémiques.

Grace au carnet de suivi remis par le pharmacien la patiente se basera sur les chiffres de la veille afin de déterminer les doses d'insulines à s'injecter selon les objectifs à atteindre. Les modifications des doses d'insulines se basent toujours sur la glycémie du jour précédent (à la même heure) et l'adaptation se fera par palier de 2 UI.

f) Devenir du consommable

Le pharmacien expliquera à la patiente que tout le consommable nécessaire à l'ASG et à l'injection d'insuline qui viennent de lui être présenté (lancette, bandelettes et aiguilles) sont des Déchets d'Activités de Soins à Risque Infectieux (DASRI), ils ne sont pas assimilables aux ordures ménagères et par conséquent ne peuvent être éliminés par cette filière.

La loi n° 2008-788 du 12 juillet 2010 dite « Grenelle II », a modifié l'article L. 4211-2-1 du Code de la santé publique et a défini une filière de récupération et de traitement spécifique des DASRI. (62)

Un premier décret (2010-1263 du 22 octobre 2010) en lien avec cette filière est paru au Journal officiel le 24 octobre 2010. Ce décret, familièrement appelé boîtes jaunes, crée l'obligation de mise à disposition gratuite, aux patients en auto-traitement, de collecteurs normalisés pour les déchets perforants. Il s'agit d'une première étape fondamentale. Ce décret rend obligatoire la fourniture de ces collecteurs aux pharmaciens par les exploitants à partir du 1^{er} novembre 2011. Jusqu'en 2010, le patient en auto-traitement était responsable réglementairement, en tant que producteur, de l'élimination de ces déchets. Les collectivités avaient la charge de la collecte et du traitement.

Le second décret d'application doit préciser les modalités de collecte et de traitement des DASRI perforants des patients en auto-traitement, il est actuellement en cours d'examen par le Conseil d'État, après avoir reçu les avis favorables de la Commission consultative d'évaluation des normes, de l'Autorité de la concurrence et du Haut Conseil de santé publique.

La filière sera financée par les exploitants de médicaments et les fabricants de dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic in vitro ou leurs mandataires concernés.

Si les pharmaciens ne se soumettant pas à cette obligation seront passibles d'une amende de troisième classe (soit au maximum 450 euros). Il en va de même pour les exploitants qui ne se soumettront pas à cette obligation s'exposeront à une amende de cinquième classe (1 500 euros). (63)

Ces DASRI devront être collectés dans des kits spéciaux immédiatement après leur usage, ces collecteurs seront normalisés NF X 30-500 et devront répondre aux normes de sécurité, c'est-à-dire être résistant aux fuites, perforations et chocs, être munis d'une fermeture définitive et inviolable, être doté d'un système anti-reflux hors du récipient lors de l'utilisation et enfin être incinérable sans dégager lors de la combustion des composés nocifs.

Le pharmacien devra insister sur le fait de ne pas utiliser de bouteilles en plastique comme collecteur puisqu'il existe un risque d'écrasement, de perçage et celles-ci dégagent des polluants lors de l'incinération.

Ces DASRI devront être éliminées dans les 3 mois auprès d'une structure adaptée, les collecteurs devront être identifiés en préservant bien entendu le secret médical.

Toutes les officines ne sont pas forcément équipées pour récupérer les DASRI, des textes stricts encadrent le stockage (durée d'entreposage, locaux spécifiques, déclaration en préfecture et traçabilité).

Actuellement, par exemple le laboratoire Sandoz, en partenariat avec des pharmaciens de la région, met à disposition des bornes de collecte des DASRI. Le principe est simple : le pharmacien remet une boîte jaune sur laquelle figure un code-barres qui permettra d'identifier le patient en cas de contact accidentel avec ces DASRI lors de leur traitement.

2. Importance des règles hygiéno-diététiques

Il sera de notre devoir, lors de la venue de la patiente en officine, de lui rappeler l'importance des règles hygiéno-diététiques, malgré la mise en place d'une insulinothérapie, comme par exemple ne pas sauter de repas, éviter le jeûne (ce qui pourrait entraîner une cétose chez le fœtus), supprimer les aliments à index glycémique trop élevés (comme les sodas, les gâteaux ou les bonbons) et bien entendu stopper l'alcool et le tabac.

On pourra conseiller à la maman de privilégier les légumes verts à volonté, manger des féculents mais de manière modérée, prendre le temps de manger à heure régulière et boire suffisamment (au moins 1,5l d'eau par jour) et bien entendu de pratiquer une activité physique adaptée à sa situation, comme de la marche ou de la natation (l'idéal serait d'en faire 30 minutes 3 fois par semaine).

La pratique d'une activité physique régulière va améliorer l'insulinosensibilité. Les études réalisées manquant de puissance ne permettent pas de conclure à un impact de l'activité physique seule sur les événements périnataux. Néanmoins le CNGOF ainsi que la SFD recommande la pratique d'une activité physique régulière de 30 minutes 3 à 5 fois par semaine en l'absence de contre-indication (menace d'accouchement prématuré, problèmes au niveau du placenta, obésité excessive, problèmes cardiaques ou d'HTA. (38)

À chaque visite à l'officine, le pharmacien pourra refaire le point avec la patiente sur sa prise de poids, il faudra recommander à la patiente de se peser une fois par semaine.

On pourra également proposer à la maman des produits appauvris en sucre, produits pour lesquels la maman a tendance à craquer (confiture, chocolat) et la consommation de ces produits vendus en grandes surfaces renferment des grandes quantités de sucre pouvant déséquilibrer le diabète.

3. Reconnaissance des signes de l'hypoglycémie et de l'hyperglycémie

Le pharmacien, après avoir expliqué l'importance des règles hygiéno-diététiques, les modalités de l'ASG, de l'insulinothérapie, et avoir vérifié la bonne observance de tout cela devra définir en des termes simples l'hypoglycémie, l'hyperglycémie, les signes annonciateurs et la gestion de ces situations.

L'hypoglycémie se définit par une baisse rapide du taux de sucre dans le sang, elle peut être causée par différentes situations, soit une dose d'insuline trop élevée et inadaptée à l'apport glucidique, soit le saut d'un repas, un effort physique trop intense, une mauvaise technique d'injection ou alors une émotion forte. Selon certains patients le seuil de l'hypoglycémie peut varier. En général on parle d'hypoglycémie quand la glycémie se trouve entre 0,5 et 0,6g/l.

Face à une glycémie basse l'organisme va réagir en augmentant la synthèse d'hormone comme le glucagon, l'adrénaline ou la cortisone, avec pour effet une augmentation de la production hépatique de sucre et une opposition aux effets de l'insuline. Nous allons alors avoir une augmentation de la glycémie et la présence de ces hormones au niveau sanguin sera à l'origine des signes de l'hypoglycémie. La patiente devra connaître l'ensemble de ces signes et prendre conscience qu'ils peuvent ne pas être présents tous ensemble, parfois un seul signe peut être évocateur de l'hypoglycémie.

Le pharmacien pourra remettre une fiche mémo à la patiente sur laquelle figureront ces signes et la conduite à tenir :

- Transpiration ;
- Pâleur ;
- Fringale ;
- Tremblements ;
- Fatigue soudaine ;
- Troubles de la vision ;
- Palpitations ;
- Sensations de picotements autour de la bouche ;
- Sensation de froid.

Si un de ces signes est présent il faudra cesser toute activité et manger du sucre immédiatement. En général, il est conseillé de prendre 10 à 15g de sucre ce qui correspond à 3 sucres, 3 cuillères de confitures ou 125ml de jus de fruit ou de soda, ce qui va corriger rapidement la glycémie ensuite on pourra consolider celle-ci en prenant des aliments à index glycémique bas comme le pain, la madeleine ou une barre de céréales. Cela imposera à la patiente de ne jamais sortir sans sucre sur elle. Dans les 15 minutes suivant cet épisode d'hypoglycémie, une glycémie capillaire sera à réaliser afin de vérifier le retour à la normale ; cet épisode d'hypoglycémie devra être mentionné dans le carnet de suivi.

Lors d'une grossesse les situations d'hyperglycémie sont beaucoup moins fréquentes, elles correspondent à un taux élevé de glucose dans le sang ; cependant il est possible d'en rencontrer notamment si les doses d'insuline sont insuffisantes ou oubliées ou si l'on consomme trop d'aliments à index glucidique élevé ou lors de stress. Les signes d'hyperglycémie seront une soif importante, une polyurie, des malaises, des nausées, une cétonurie et une glycosurie.

Face à un de ces signes il faudra réaliser une glycémie capillaire et corriger l'hyperglycémie en injectant 2UI d'insuline rapide et revérifier au bout d'une heure, si cela est insuffisant on renouvellera l'injection. Il est important que la patiente ne saute pas de repas en pensant retrouver une glycémie normale. Face à toute situation d'hyperglycémie il faudra réaliser une bandelette urinaire afin de rechercher une glycosurie et une cétonurie. Si elle est présente, la consultation médicale s'imposera.

4. Conseils sur l'automédication

Le pharmacien d'officine aura un rôle important concernant l'automédication chez la femme enceinte qu'elle soit diabétique ou non. En effet la situation de grossesse constitue une source importante de contre-indications, néanmoins l'homéopathie dépourvue de toxicité représente une alternative intéressante. Certaines personnes s'opposeront à l'utilisation des formes granules stipulant que la matière première étant du saccharose, cependant il s'agit de forme diluée donc au final peu riche en saccharose et le bénéfice escompté étant supérieur.

Le pharmacien pourra être amené à conseiller différents traitements homéopathiques pour soulager la maman des différents désagréments provoqués par la grossesse (64)

Modalités	Souche
Femme nerveuse, stressée, langue chargée, saute d'humeur	Nux vomica 5-9CH
Femme extrêmement sensible aux odeurs, constipée	Sepia 5-9CH
Femme ayant mauvais caractère, têtu, souffrant de troubles digestifs avec ballonnement	Lycopodium 5-9CH
Femme souffrant de problème hépatique et de verrues	Chélidonium 7-9ch

En cas de vomissement on lui proposera du symphoricarpus

Si cette patiente se plaint d'insomnie on pourra lui proposer de l'actea racemosa en 15 ou 30CH

Et pour les lombalgies de fin de grossesse en fonction des modalités on pourra lui proposer

Modalités	Souche
Femme hyperactive, surmenée	Nux vomica 5ch
Femme ayant des douleurs dans le dos avec une grande fatigue	Sepia 5ch
Femme souffrant de douleur droite avec des troubles digestifs	Lycopodium 5ch

5. Suivi et devenir des mamans en post-partum

Le pharmacien devra insister, motiver la maman ayant développé un DG à être surveillée dans le post-partum immédiat afin de s'assurer de la normalisation des glycémies en l'absence de traitement. Il est important qu'elle prenne conscience que le fait d'avoir développé un DG l'expose à un risque ultérieur accru de développer un DT2. Ce risque persiste aux moins 25 ans et il est d'autant plus important s'il y a présence de facteurs associés comme la surcharge pondérale, le diagnostic du DG avant la 24^{ème} SA, le recours à l'insulinothérapie. La surveillance passera par le dosage de l'Hb1Ac qui est simple, pragmatique et révèle l'équilibre glycémique des trois derniers mois. Ce contrôle devra être effectué tous les un à trois ans en fonction des facteurs de risques et avant toute nouvelle grossesse. (65)

Après avoir développé un DG, la poursuite d'une activité physique sera fortement recommandée (au moins 30 à 60 minutes, 3 fois par semaine), le pharmacien conseillera également de poursuivre les modifications alimentaires mises en place ainsi que l'arrêt du tabac.

Le pharmacien devra inciter la maman à allaiter son enfant même sur une courte période en lui présentant tous les bienfaits du lait maternel par rapport au lait artificiel. En effet l'allaitement maternel va présenter des effets bénéfiques aussi bien pour la mère que pour l'enfant, à travers le lait la maman va transmettre à son enfant des facteurs immunitaires qui auront un effet immédiat mais qui participeront également à l'éducation du système immunitaire, elle va contribuer au bon développement de son enfant, la composition de son lait évoluant avec la croissance du nourrisson. Mais cela permettra à la maman en plus de la relation fusionnelle créée, de retrouver plus rapidement son poids antérieur à la grossesse et de la protéger contre le développement ultérieur de l'ostéoporose, du cancer du sein, des ovaires et de l'utérus. Actuellement l'OMS recommande un allaitement exclusif d'au moins 6 mois pour protéger le nourrisson de diverses infections aiguës comme les diarrhées, otites, infections respiratoires et urinaires. (66)

Après avoir développé un diabète gestationnel on peut se pose la question du choix de la méthode de contraception.

L'OMS vient de publier un rapport en 2010 sur les recommandations d'utilisation de la contraception notamment après avoir développé un diabète gestationnel. (67)

L'utilisation d'une contraception oestroprogestative, d'une contraception par pilule progestative pure, d'implant, de dispositif intra-utérin avec ou sans hormone est possible sans aucune restriction d'utilisation en cas d'antécédent de diabète gestationnel. La contraception oestroprogestative reste une méthode de contraception efficace en l'absence de contre-indication : HTA, facteur de risque cardiovasculaire, diabète associé à des complications micro ou macroangiopathiques.

Le choix sera donc pris en tenant compte des facteurs de risque mais également en prenant en compte l'allaitement.

Si la maman allaitante est désireuse de reprendre une contraception après l'accouchement il sera possible de prendre une contraception orale micro-progestative comme la Cerazette ou la Microval. Les progestatifs simples passent dans le lait cependant les effets sur le bébé sont très faibles contrairement aux estroprogestatifs qui eux sont à éviter en raison du risque de féminisation du bébé avec apparition de gynécomastie.

Si la maman n'allait pas malheureusement son bébé et qu'elle est désireuse de reprendre une contraception, les oestroprogestatifs ne doivent pas être commencés avant la 6^{ème} semaine du post partum en raison de l'augmentation des risques trombo-emboliques classiques après l'accouchement.

La pose d'un dispositif intra-utérin sera possible dès la 4^{ème} semaine du post partum même en l'absence de retour de couches, on prendra le relais de manière temporaire avec un progestatif seul.

En ce qui concerne les femmes diabétiques de type 1, il sera normal d'observer une diminution des doses d'insuline après l'accouchement par rapport à celles administrées lors de la grossesse, elles seront de l'ordre des doses préconceptionnelle.

Il sera conseillé après l'accouchement de refaire un point sur les complications microangiopathiques et macroangiopathiques du diabète qui auraient pu s'accroître durant la grossesse, en général dans les trois à six mois suivant l'accouchement.

Les complications macroangiopathiques sont assez rares chez les femmes en âge de procréer. Cependant, les complications microangiopathiques (rétinopathie et néphropathie) peuvent évoluer durant la grossesse, un fond d'œil ainsi que l'évaluation de la fonction rénale devra être réalisée tous les trois mois durant la grossesse et en post partum.

Conclusion

Le diabète qu'il soit de type 1, 2 ou alors qu'il s'agisse d'un diabète gestationnel va représenter une pathologie qui nécessitera un suivi bien particulier.

Le dépistage systématique bien qu'il ait été longtemps discuté paraît indispensable pour détecter le plus tôt possible les femmes à risque de diabète gestationnel afin de limiter les conséquences à courts et longs termes pour la maman et le bébé.

La prise en charge sera différente que la maman soit diabétique avant la grossesse ou alors que le diabète se développe au cours de celle-ci.

Une programmation de la grossesse s'imposera pour les femmes porteuses d'un diabète de type 1, en ce qui concerne les femmes qui développeront un diabète gestationnel plusieurs approches seront possibles. En première intention des mesures hygiéno-diététiques seront proposées, si l'équilibre glycémique ne se rétablit pas rapidement un traitement par insuline sera instauré. Malgré quelques études tendant à prouver l'innocuité des ADO durant la grossesse, le CNGO ainsi que la SFD ne recommandent pas leurs utilisations en l'absence d'AMM.

Quelque soit le traitement entrepris la prise en charge devra être multidisciplinaire impliquant diabétologues, endocrinologues et obstétriciens pour la prise en charge initiale et le suivi. Le pharmacien lui aura un rôle centré sur l'écoute, l'accompagnement et le conseil adapté aux différents moments de la grossesse.

La femme enceinte diabétique sera soumise au cours de sa grossesse à des variations glycémiques très importantes qui seront ressenties comme un stress pour celle-ci avec des inquiétudes et des réactions qui pourront parfois ne pas être adéquates.

Le pharmacien va représenter pour elle un professionnel de santé très accessible de par l'amplitude des horaires d'ouverture de l'officine mais également par la relation de confiance qui s'est installée au cours de ces années. Le pharmacien actuellement voit une modification, un élargissement de ces fonctions suite à la loi HPST (Hôpital Patient Santé Territoire) notamment en matière d'éducation thérapeutique qu'il pourra mettre à profit dans cette situation.

Auparavant l'éducation thérapeutique était effectuée uniquement en milieu hospitalier, le but de cette loi a été de développer des programmes d'éducation en ville et d'y inclure les officinaux afin d'aider les patients à mieux comprendre, à mieux gérer le traitement, la maladie et à s'investir dans leurs propres prises en charge.

Cette démarche est applicable ici dans le traitement du diabète mais le pharmacien pourra l'appliquer pour toutes les pathologies chroniques notamment dans la prise en charge de l'asthme et le suivi des patients sous AVK.

Annexes

Annexe 1 : Associations entre diabète gestationnel et pathologies hypertensives gravidiques (hypertension gravidique, prééclampsie) (14)

Annexe 1 Associations entre diabète gestationnel et pathologies hypertensives gravidiques (hypertension gravidique, prééclampsie). Annexe Correlation between gestational diabetes mellitus and gestational hypertensive pathologies (gestational hypertension and pre-eclampsia).					
Étude, année, pays	Type d'étude	Critères diagnostiques du DG	Effectifs Cohorte/ témoins	Résultats Cohorte/Témoins	P value ou OR ajusté (IC à 95 %)
Joffe, 1998, USA	Cohorte de nullipares Prospectif Multicentrique	Dépistage en 2 temps Critères NDDG	81/3 381 Ajustement sur le centre Prévalence 2 %	HTAG 24,7 vs 17,3 % PE 12,4 vs 7,7 % Toute pathologie hypertensive 37 vs 25 %	NS NS 1,54 (1,28-2,11)
Ros, 1998, Suède	Rétrospectif Population de nullipares issue d'un registre des naissances national Monocentrique	Non définis Selon la CIM-9	77/10 535 Ajustement sur tabac, ethnie et gemellité	HTAG 5,2 vs 4,4 % PE 14,3 vs 5,1 %	NS 3,11 (1,61-6,00)
Conde-Agudelo, 2000, Uruguay	Rétrospectif Population latino-américaine et caribéenne issue d'une base de données périnatale internationale Multicentrique	Non définis Selon la CIM-10	42 530 PE/878 680 non PE	DG en cas de PE 17 % DG en l'absence de PE 0,6 %	RR 1,93 (1,66-2,25) Après analyse multivariée
Vambergue, 2002, France	Cas-témoins Prospectif Multicentrique	Dépistage universel en 2 temps Critères de Carpenter- Coustan	218/108 Exclusion des HTAC Ajustement sur âge, primiparité, IMC > 27, ATCD de PE	Pathologies hypertensives de la grossesse (PE et HTAG) HTAG 14,2 vs 4,6 % PE 2,8 vs 0 %	2,86 (1,25-7,83) NS
Bryson, 2003, USA	Rétrospectif Population issue d'un registre des naissances Multicentrique	Non définis Selon la CIM-9	HTAG (8 943) PE modérée (5 468) PE sévère (1 180) Éclampsie (154) Témoins (47 237)	Association avec le DG Ajustement sur âge, ethnie, IMC, parité et niveau de soins	1,40 (1,23-1,58) 1,50 (1,28-1,76) 1,53 (1,13-2,06) NS
Kvetny, 2003, Danemark	Cas-témoins Prospectif Monocentrique	Dépistage ciblé Test de charge 75 g Critères OMS	89/126	HTAG 28 vs 10 % PE 4,5 vs 1,6 %	P = 0,003 NS
Ostlund, 2004, Suède	Rétrospectif Population issue d'un registre des naissances national Multicentrique	Selon la CIM-9 Dépistage ciblé Test de charge 75 g Critères : G à J < 1,20 g/L et G à 2 h > 1,64 g/L	3 448/427 404 Prévalence DG 0,8 % Prévalence PE 2,9 %	PE 6,1 vs 2,8 % Ajustement sur âge, ethnie, IMC, parité, IMC, tabagisme, HTAC et ATCD de maladie rénale	1,61 (1,39-1,86)

OR : odds ratio, IC : intervalle de confiance, NS : non significatif, vs : versus, ATCD : antécédents, DG : diabète gestationnel, G à J : glycémie à jeun, G à 2 h : glycémie à 2 heures de la charge en glucose, IMC : indice de masse corporelle, PE : prééclampsie, HTAG : hypertension artérielle gravidique, HTAC : hypertension artérielle chronique.

Annexe 2 : Les recommandations internationales sur le dépistage du diabète gestationnel (25)

Recommandations (année, pays)	Dépistage			Diagnostic	
	Recommandé Systématique ou ciblé	Méthode (date)	Valeur seuil (glycémie mesurée sur plasma veineux)	Méthode	Critères recommandés
ADA, 2004 (États-Unis)	Oui Ciblé	O'Sullivan 50 g (24-28 ^e semaine) OU HGPO 75 g (24-28 ^e semaine)	≥ 1,30 g/l (7,2 mmol/l) OU ≥ 1,40 g/l (7,8 mmol/l) à 1 heure	HGPO 100 g OU HGPO 75 g	Carpenter et Coustan* ADA**
US Preventive Task force, 2003 (États-Unis)				Pas de recommandations	Pas de recommandations
ACOG, 2001 (États-Unis)	Oui Ciblé	O'Sullivan 50 g (24-28 ^e semaine)	≥ 1,30 g/l (7,2 mmol/l) OU ≥ 1,40 g/l (7,8 mmol/l) à 1 heure	HGPO 100 g	NDDG* OU Carpenter et Coustan*
SIGN, 2001 (Écosse)	Oui Systématique	Glycosurie (à chaque visite) ET glycémie à jeun ou non (à la 1 ^{re} visite et à la 28 ^e semaine ou en cas de glycosurie positive)	≥ 1 g/l (5,5 mmol/l) § OU ≥ 1,26 g/l (7,0 mmol/l) §§	HGPO 75 g	SIGN 2001**
OMS, 1999 (International)	Oui Systématique	HGPO 75 g (24-28 ^e semaine)	$\left\{ \begin{array}{l} \geq 1,26 \text{ g/l (7,0 mmol/l) à jeun} \\ \text{ET} \\ \geq 1,40 \text{ g/l (7,8 mmol/l) à 2 heures} \\ \text{OU} \\ \geq 2,0 \text{ g/l (11,1 mmol/l) à 2 heures} \end{array} \right.$	HGPO 75 g	OMS 1999** (idem dépistage)

* cf. tableau 1, ** cf. tableau 2, § glycémie à jeun ou à distance des repas (plus de 2 heures), §§ glycémie postprandiale (dans les 2 heures suivant un repas).

Recommandations (année)	Dépistage			Diagnostic	
	Recommandé Systématique ou ciblé	Méthode (date)	Valeur seuil (glycémie mesurée sur plasma veineux)	Méthode	Critères recommandés
ADIPS, 1998 (Australie)	Oui Systématique	O'Sullivan 50 g OU HGPO 75 g (26-28 ^e semaine)	≥ 1,40 g/l (7,8 mmol/l) à 1 heure ≥ 1,46 g/l (8,1 mmol/l) à 1 heure	HGPO 75 g	ADIPS 1998
CMA, 1998 (Canada)	Oui Ciblé	O'Sullivan 50 g (24-28 ^e semaine)	≥ 1,40 g/l [†] (7,8 mmol/l) à 1 heure	HGPO 100 g OU HGPO 75 g HGPO 100 g	Carpenter et Coustan
4^e conférence internationale, 1998	Oui Ciblé	O'Sullivan 50 g (24-28 ^e semaine) OU HGPO 75g (24-28 ^e semaine)	≥ 1,30 g/l (7,2 mmol/l) OU ≥ 1,40 g/l [‡] (7,8 mmol/l) à 1 heure cf. critères diagnostiques	OU HGPO 75 g	CMA 1998 ^{**} Carpenter et Coustan [†]
Alfrediam, 1996 (France)	Oui Systématique	O'Sullivan 50 g (24-28 ^e semaine)	≥ 1,30 g/l (7,2 mmol/l) [#] à 1 heure	HGPO 100 g	Carpenter et Coustan
CNGOF, 1996 (France)	Oui Systématique	O'Sullivan 50 g	≥ 1,30 g/l (7,2 mmol/l) OU ≥ 1,40 g/l (7,8 mmol/l) [#] à 1 heure	HGPO 100 g	Carpenter et Coustan
PNCG, 1996 (Royaume-Uni)	Oui Systématique	glycosurie (à chaque visite) ET glycémie à jeun ou non (à la 1 ^{re} visite et à la 28 ^e semaine ou en cas de glycosurie +)	≥ 1 g/l (5,5 mmol/l) [§] OU de ≥ 1,26 g/l (7,0 mmol/l) ^{§§}	HGPO 75 g	PNCG ^{**}

* cf. tableau 1, ** cf. tableau 2, † diagnostic de diabète gestationnel d'emblée si glycémie à 1 heure ≥ 1,85 g/l (10,3 mmol/l), ‡ diagnostic de diabète gestationnel d'emblée si glycémie à jeun ≥ 1,26 g/l (7 mmol/l) ou si glycémie à 1 heure ≥ 2 g/l (11,1 mmol/l), # diagnostic de diabète gestationnel d'emblée si glycémie à 1 heure ≥ 2 g/l (11,1 mmol/l), § glycémie à jeun ou à distance des repas (plus de 2 heures), §§ glycémie postprandiale (dans les 2 heures suivant un repas).

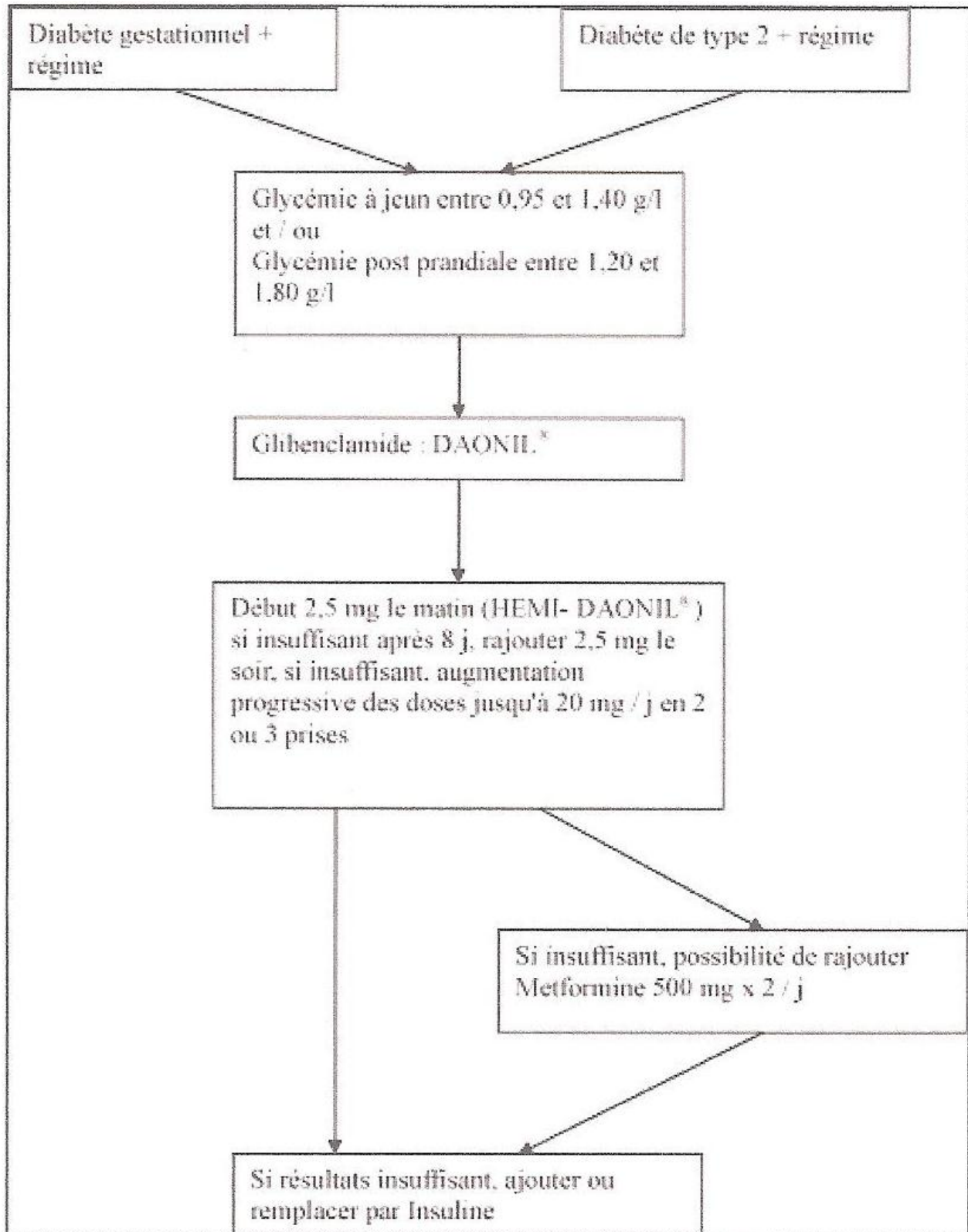
Annexe 3 : Éléments de décision et prise en charge de l'hypoglycémie néonatale (16)

- **Surveillance des nouveau-nés de mère avec DG traité par insuline ou dont le poids de naissance est > 90^e percentile ou < 10^e percentile :**
 - 1^{re} mesure de la glycémie capillaire avant le deuxième repas puis toutes les trois heures, avant l'alimentation pour les nouveau-nés asymptomatiques.
 - La présence de signes cliniques indique la surveillance plus précoce de la glycémie et à tout moment où les signes cliniques sont observés.
 - Si deux mesures consécutives $\geq 0,45$ g/L (2,5 mmol/L), espacer les mesures toutes les 6 heures.
 - Surveillance arrêtée au bout de 24 heures, si les mesures de la glycémie sont normales et si l'apport alimentaire est stable.
- **Glycémie $\leq 0,36$ g/L (2 mmol/L) sur deux valeurs consécutives et nouveau-né asymptomatique avec une alimentation optimale toutes les 2-3 heures**
On enrichira l'alimentation par étape selon les modalités suivantes :

	Allaitement maternel	Allaitement artificiel
Étape 1	Allaitement maternel + complément de lait artificiel	Lait artificiel enrichi avec 2 % lipides*
Étape 2	Allaitement maternel + complément de lait artificiel enrichi avec 2 % lipides	Lait artificiel enrichi avec 2 % lipides et 2 % glucides
Étape 3	Allaitement maternel + complément de lait artificiel enrichi avec 2 % lipides et 2 % glucides	Lait artificiel enrichi avec 2 % lipides et 3 à 4 % glucides
Étape 4	Allaitement maternel + complément de lait artificiel enrichi avec 2 % lipides et 3 à 4 % glucides	Nutrition entérale sur sonde avec lait artificiel enrichi avec 2 % lipides et 3 à 4 % glucides et/ou perfusion de sérum glucosé à 10 %
Étape 5	Nutrition entérale sur sonde avec lait de mère ou lait artificiel enrichi avec 2 % lipides et 3 à 4 % glucides et/ou perfusion de sérum glucosé à 10 %	
*L'utilisation des lipides repose sur les données de la physiopathologie : elle permet de stimuler la néoglucogenèse et fournit des substrats alternatifs de type corps cétoniques qui sont utilisés par le cerveau.		

- **Glycémie $\leq 0,36$ g/L (2 mmol/L) et mauvaise prise alimentaire**
 - Nutrition entérale sur sonde gastrique : un repas toutes les 3 h administré sur 1 h.
 - *Si la glycémie reste $\leq 0,36$ g/L (2 mmol/L), il est possible de :*
 - Augmenter le temps d'administration de la nutrition (2 h/3 puis en continu 3 h/3)
 - D'enrichir l'alimentation selon les étapes décrites ci-dessus :
 - *Si la glycémie reste $\leq 0,36$ g/L (2 mmol/L) ou si mauvaise tolérance digestive :*
 - Perfusion de sérum glucosé à 10 % exclusive ou en complément d'un apport entéral.
- **Glycémie $\leq 0,2$ g/L (1,1 mmol/L) ou signes cliniques**
 - Mise en place d'une voie veineuse périphérique et administration d'un bolus de sérum glucosé à 10 % de 2 mL/kg, suivies d'une perfusion continue de sérum glucosé à 10 % sur la base de 80 mL/kg/j.
 - Essayer de maintenir ou de débiter dès que possible une alimentation entérale en complément.
 - Si la voie entérale est impossible, apporter des acides aminés et des lipides par voie intraveineuse.
- **Les principes à respecter pour la prise en charge d'une hypoglycémie**
 - La correction d'une hypoglycémie implique l'utilisation de glucose mais aussi de protéines (ou d'acides aminés) et de lipides afin de stimuler toutes les voies métaboliques productrices de glucose.
 - Il faut privilégier la voie entérale dans la mesure du possible.
 - Les mesures mises en place doivent être contrôlées par la mesure de la glycémie entre 30 minutes et une heure selon la gravité de l'hypoglycémie.
 - Il est conseillé de revenir à l'étape inférieure de prise en charge quand la glycémie est stable pendant 24 heures et de contrôler la glycémie 3 à 6 heures après le changement.
 - Lorsqu'une nutrition entérale sur sonde est débutée, il est conseillé de favoriser le retour à la voie orale parallèlement à la diminution de l'enrichissement pour stimuler l'oralité.

Annexe 4 : Proposition de traitement par les antidiabétiques oraux (51)



La marche à suivre

- 1.** Retirez votre boîte à aiguilles jaune munie d'un code à barres dans votre pharmacie, en même temps que votre traitement.
- 2.** Déposez les éléments usagés liés à vos soins (aiguilles, seringues...) dans votre boîte.
Ne conservez pas celle-ci plus de 3 mois ⁽²⁾.
- 3.** Faites votre dépôt dans la borne de votre pharmacie.

**Identifiez votre boîte
en apposant le code à
barres contre le lecteur.**



**Ouvrez la trappe,
puis faites votre dépôt.**



Refermez la trappe.



2. Arrêté du 7 septembre 1999 relatif aux modalités d'entreposage

Références

(1) Galtier F., Brunet C., Bringer.J.

Diabète et grossesse.

Diabétologie Masson 2010

(2) Galtier F.

Définitions, épidémiologie, facteurs de risque.

Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction

Volume 39, numéro 8S2, pages 144-170, décembre 2010

(3) Metzger B.E., Buchanan T.A., Coustan D.R., de Leiva A., Dunger D.B., Hadden D.R., et al.

Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus.

Diabetes Care 2007; 30: S251-S260

(4) Metzger B.E., Coustan D.R.

Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. The Organizing Committee

Diabetes Care 1998; 21: B161-B167

(5) www.who.fr

(6) Schlienger J.L.

Quelques chiffres récents à propos du diabète en France.

Médecine des Maladies Métaboliques

Volume 3, numéro 1, pages 98-99, janvier 2009

(7) Solignac M.

Journée d'actualité en diabétologie 2009.

Médecine des maladies Métaboliques

Volume 4, numéro 3, pages 333-336, mai 2010

(8) Fontbonne A.

Epidémiologie des états diabétiques.

Diabétologie Masson 2010

(9) Dubois-Laforge D.

Etiologie et physiopathologie du diabète de type 1.

Endocrinologie et nutrition 10-366-C-10, 2007

(10) Stoffel ML, Bell K, Blanck burn CL, Powell KL, Seo TS, Takeda J et al.

Identification of glucokinase mutations in subjects with gestational diabetes mellitus.

Diabetes 1993; 42:937-40

(11) Chiu KC, Gorcp, Aokim, Riggs AC, Tanizawa, Acton RT et al.

Glucokinase gene in gestational diabetes mellitus.

Diabetologia 1994; 37:104-10

(12) Bécard M., Vambergue A., Coulon C., Fermont C., Pirard P., Fontaine P., Deruelle P.

Diabète prégestationnel et grossesse.

Obstétrique Masson 2010

(13) Sheiner E., Mazor-Drey E., Levy A.

Asymptomatic bacteriuria during pregnancy.

J Matern Fetal Neonat Med 2009; 22: 423-427

(14) Beucher G., Viaris de Lesegno B., Dreyfus M.

Complications maternelles du diabète gestationnel.

Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction

Volume 39, numéro 8S2 pages 171-188, décembre 2010

(15) The HAPO Study Cooperative Research Group.

Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes.

N Engl J Med 2008; 358: 1991-2002

(16) Mitanchez V.

Complications fœtales et néonatales du diagnostic gestationnel : mortalité périnatale, malformations congénitales, macrosomie, dystocie des épaules, traumatisme obstétrical, complications néonatales.

Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction

Volume 39, numéro 8S2, pages 189-199, décembre 2010

(17) Cundy T., Gamble G., Townend K., Henley P.G., MacPherson P., Roberts A.B.

Perinatal mortality in Type 2 diabetes mellitus.

Diabet Med 2000; 17: 33-39

(18) Dunne F., Brydon P., Smith K., Gee H.

Pregnancy in women with type2 diabetes: 12 years outcome data 1990 2002.

Diabet Med 2003; 20:734-738

(19) Bellamy L., Casas J.P., Hingorani A.D., Williams D.

Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis Lancet 2009; 373: 1773-1779

(20) Vambergue A. Dognin Coulogne A. Réjou M.C Biaisque S. Fontaine P.

Increasing incidence of abnormal glucose tolerance among women with prior abnormal glucose tolerance during pregnancy: DIAGEST 2 Study

Diab Med 2008; 25: 58-64

(21) Vérier-Mine O.

Devenir maternel après un diabète gestationnel. Dépistage et prévention du diabète de type 2.

Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction

Volume 39, pages 299-231, 2010

(22) Retnakaran R., Shah B.R.

Mild intolerance in pregnancy and risk of cardiovascular disease: a population-based cohort study.

CMAJ 2009; 181: 371-376

(23) Petersen J.S., Dyrberg T., Damm P., Kühl C., Mølsted-Pedersen L., Buschard K.

GAD65 auto antibodies in women with gestational or insulin dependent diabetes mellitus diagnosed during pregnancy.

Diabetologia 1996; 39: 1329-1333

(24) Vambergue, S. Schaller, X. Lenne, C. Lemaire, C. Dognin, P. Fontaine

O2 Devenir de la mère onze ans après un diabète gestationnel (DG) ou une hyperglycémie modérée de la grossesse (HMG) dans la région Nord-Pas de Calais. Étude Diagest 2.

Diabetes & Metabolism Volume 35, numéro S1 page A1, mars 2009

(25) HAS.

Rapport de synthèse sur le dépistage et le diagnostic du DG-étude d'évaluation et seuil publique 2005.

(26) Mandelbrot L., Legardeur H., Girard G.

Dépistage du diabète gestationnel : le temps est-il venu de revoir les recommandations ?

Gynécologie Obstétrique & Fertilité

Volume 38, numéro 6 pages 409-414, juin 2010

(27) Hillier TA, Pedula KL, Schmidt MM, Muller JA, Charles MA.

Childhood obesity and metabolic imprinting: the ongoing effects of maternal hyperglycemia.

Diabetes care 2007; 30:2287-2292

(28) Crowther CA, Hillier JE, Moss JR, et al.

Australian carbohydrate intolerance study in pregnant women. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes.

N engl J med 2005; 352:2477-2486

(29) Lardon MB, et al.

Eunice Kennedy Shriver national institute of child health and human development maternal-fetal.

N engl J med 2009; 361:1339-1348

(30) Guedj A-M.

Quand dépister le diabète gestationnel ?

Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction

Volume 39, numéro 8S2, pages 214-219, décembre 2010

(31) Hiéronimus S., Le Meaux J-P.

Intérêt du dépistage du diabète gestationnel et comparaison des stratégies ciblée et systématique.

Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction

Volume 39, numéro 8S2, pages 200-213, décembre 2010

(32) Virally M., Laloi-Michelin M.

Méthodes du dépistage et du diagnostic du diabète gestationnel entre 24 et 28 semaines d'aménorrhée.

Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction

Volume 39, numéro 8S2, pages 220-238, décembre 2010

(33) International Association of Diabetes, Pregnancy Study Groups
Recommendations on the Diagnosis, Classification of Hyperglycemia in Pregnancy.

Diabetes Care 2010; 33: 676-682

(34) Jagot M.

Congrès SFD, treizièmes rencontres nationales des internes en endocrinologie, 30 septembre – 1 octobre 2011. Résumé des internes

Annales d'Endocrinologie

Volume 73, numéro 1, pages 3-11, février 2012

(35) Bouché C.

Prise en charge de la grossesse au cours du diabète de type 1.

Médecine des maladies Métaboliques

Volume 5, numéro 1 pages 91-103, février 2011

(36) Hiéronimus S., Cupelli C., Bongain A., Durand-Réville M., Berthier F., Fénichel P.

Grossesse et diabète de type 1 : pompe à insuline versus traitement intensifié conventionne.

Gynécologie obstétrique & Fertilité

Volume 33, numéro 6 pages 389-394, juin 2005

(37) www.lecrat.org

(38) Jacqueminet S., Jannot-Lamotte M-F.

Prise en charge thérapeutique du diabète gestationnel.

Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction

Volume 39, numéro 8S2, pages 251-263, décembre 2010

(39) American Diabetes association.

Nutrition recommendation and intervention for Diabetes: a position statement of the American Diabetes association.

Diabetes care 2008; 31(suppl1):S61-78

(40) Sola A., Larger E., Bemba J-M., Elgrably F., Slama G.

Les nouvelles insulines: intérêts et inconvénients.

Réanimation

Volume 15, numéro 6, pages 454-460, novembre 2006

(41) Colette C., Monnier L.

Trouver de nouvelles insulines pour moduler leur profil d'action : pourquoi tout n'est-il pas possible ?

Médecine des maladies Métaboliques

Volume 6, numéro 1, pages 49-58, février 2012

(42) Moretti E., Rezvani M., Koren G.

Safety of glyburide for gestational diabetes.

Ann Pharmacotherapy 2008; 42: 483-490

(43) Langer O., Conway D.L., Berkus M.D., Xenakis E.M.J., Gonzales O.

A comparaison of glyburide versus insulin in women with gestational diabetes mellitus.

N Engl J Med 2000; 343: 1134-1138

(44) Nicholson W., Bolen S., Takacs Witkop C., Neale D., Wilson L., Bass E.

Benefits and risks of oral diabetes agents compared with insulin in women with gestational diabetes.

A systematic review Obstetrics and Gynecology 2010; 113: 193-203

(45) Bertini A.M., Silva J.C., Taborda W., Becker F., Lemos Beber F.R., Zucco Viesi J.M.

Perinatal outcomes and the use of oral hypoglycemic agents.

J Perinat Med 2005; 33: 519-523

(46) Chmait R., Dinise T., Moore T.

Prospective observational study to establish predictors of glyburide success in women with gestational diabetes.

J Perinatol 2004; 24: 617-622

(47) Rowan J.A., Hague W.M., Gao W., Batting M.R., Moore M.P. MIG

Trial investigators Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes.

N Engl J Med 2008; 358: 2003-2015

(48) Chmait R., Dinise T., Moore T.

Prospective observational study to establish predictors of glyburide success in women with gestational diabetes mellitus.

J Perinatol 2004; 24: 617-622

(49) Rochon M., Rand L., Roth L., Gaddipati S.

Glyburide for the management of gestational diabetes: risk factors predictive of failure and associated pregnancy outcomes.

Am J Obstet Gynecol 2006; 195: 1090-4

(50) Yogev Y., Ben-Haroush A., Chen R., Rosenn B., Hod M., Langer O.

Undiagnosed asymptomatic hypoglycemia: diet, insulin, and glyburide for gestational diabetic pregnancy.

Obstet Gynecol 2004; 104: 88-93

(51) G. Carles, L. Germain, N. Alassas, W. El Guindi, F. Dallah, J.-L. Daigre b

Traitement du diabète gestationnel par hypoglycémifiants oraux.

Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction

Volume 39, numéro 2 pages 139-143, avril 2010

(52) Elliot B., Langer O., Schenker S., Johnson R.F.

Insignificant transfer of glyburide occurs across the human placenta.

J Obstet Gynecol 1991; 165: 807-812

(53) HAS.

Suivi et orientation des femmes enceintes en fonction des situations à risques identifiées 2007.

(54) Thiebaugeorges O., Guyard-Boileau B.

Surveillance obstétricale en cas de diabète gestationnel et particularité de la prise en charge de la menace d'accouchement prématuré.

Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction

Volume 39, numéro 8S2, pages 264-273, décembre 2010

(55) Garabedian C., Deruelle P.

Accouchement (terme, voie, équilibre glycémique perpartum) adapté au diabète gestationnel.

Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction

Volume 39, numéro 8S2, pages 274-280, décembre 2010

(56) Langer O, Berkus MD, Huff RW, Samuel off A.

Shoulder dystocia: should the fetus weighing greater than or equal to 4000gr be delivered by cesarean section?

Am J Obstet gynecol 1991; 165(4pt1):831-837

(57) Ecker JL, Greenberg JA, Noritz ER, Navel AS, Repke JT.

Birth weight as a predictor of brachial plexus injury.

Obstet gynecol 1997; 89:643-7

(58) Mitanchez D.

Particularités de la prise en charge du nouveau-né de mère avec diabète gestationnel. Environnement pédiatrique.

Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction

Volume 39, numéro 8 S2, pages 281-288, décembre 2010

(59) Goldberg JD, Franklin B, Lasser D.

Gestational diabetes: Impact of home glucose monitoring neonatal birth weight.

J Obstet gynecol, 1995; 175:2267-72

(60) De Veciana M, Major CA, Morgan MA et al.

Post prandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy.

N engl J med 1995; 333:1237-41

(61) Guerci B., Böhme P., Halter C., Bourgeois C.

Capteurs de glucose et mesure continue du glucose.

Médecine des maladies Métaboliques

Volume 4, numéro 2, mars 2010

(62) Manus J-M.

Où l'on reparle de la gestion des DASRI et des LBM.

Revue francophone des laboratoires

Volume 41, numéro 434, juillet-août 2011

(63) <http://www.legifrance.gouv.fr/>

(64) **L'homéopathie d'A-Z.**

Masson J-L 2012

(65) Kerlan V.

Post-partum et contraception chez les femmes ayant eu un diabète gestationnel.

Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction

Volume 39, numéro 8S2, pages 289-298, décembre 2010

(66) Infant and young child nutrition allaitement.

Fifty fourth World Health Assembly Geneva: WHO 54.2, 2001

(67) US medical eligibility criteria for contraceptive use 2010.

Adapted from the World Health Organization. Morbidity and Mortality Weekly Report (2010) 59 1-86.

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2011/2012

Nom : Augait

Prénom : Céline

Titre de la thèse : Traitement de la femme enceinte diabétique : Rôle du pharmacien d'officine

Mots-clés : diabète de type 1, grossesse, diabète gestationnel, prévalence, facteurs de risque, complications maternelles, complications fœtales, méthode de dépistage, insuline, autosurveillance glycémique, diététique, matériel du patient diabétique, post partum, optimisation du traitement, rôle du pharmacien d'officine.

Résumé : Le diabète chez femme enceinte représente une grossesse à risque qu'il soit préexistant à la grossesse ou alors diagnostiqué au cours de celle-ci. Selon les recommandations pour la pratique clinique élaborées en 2010 par le CNGO et la SFD un dépistage systématique du diabète gestationnel doit être réalisé entre la 24^{ème} et 28^{ème} SA. L'équilibre glycémique devra être maintenu de la période préconceptionnelle à l'accouchement afin de limiter l'apparition de complication maternelle et fœtal à court et long terme. La prise en charge est multidisciplinaire incluant gynécologue obstétricien, diabétologue, diététicien et pharmacien; elle comprend l'association de mesure hygiéno-diététique à une insulinothérapie intensifiée.

Le pharmacien va occuper une place importante dans l'optimisation thérapeutique en vérifiant la bonne observance du traitement, de l'ASG, le maintien des objectifs glycémiques ainsi que la gestion des DASRI. Actuellement malgré quelques études publiées les ADO ne possèdent pas d'AMM dans le traitement du diabète chez la femme enceinte.

Membres du jury :

Président : Mr Odou Pascal, Professeur universitaire-Praticien Hospitalier.

Assesseur : Mr Decaudin Bertrand, Maître de conférences universitaire-Praticien Hospitalier.

Membre extérieur : Mme Bialasick Chantal, Pharmacien adjoint, pharmacie de la Clarence à Lapugnoy.