

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 13 octobre 2020
Par Mme CHERFI épouse TAKLIT Myriam**

« Physiopathologie et prise en charge du diabète gestationnel »

Membres du jury :

Président : Dine Thierry, Professeur de Pharmacie Clinique - Praticien Hospitalier
Pharmacien Groupe Hospitalier Loos-Haubourdin.

Assesseur(s) : Gressier Bernard, Professeur de Pharmacologie, Praticien
Hospitalier au Centre Hospitalier d'Armentières.

Membre(s) extérieur(s) : Alouache Abla, Docteur en Pharmacie à la Pharmacie
du parc à Evry.



Faculté de Pharmacie 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 de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président relations internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-président stratégie et prospective	Régis BORDET
Vice-présidente ressources	Georgette DAL
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-doyen et Assesseur à la recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux relations internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur aux relations avec le monde professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la vie de la Faculté :	Claire PINÇON
Assesseur à la pédagogie :	Benjamin BERTIN
Responsable des Services :	Cyrille PORTA
Représentant étudiant :	Victoire LONG

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	DEPREUX	Patrick	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie

Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique et application de RMN
Mme	DEPREZ	Rebecca	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DEPREZ	Benoît	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie industrielle
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire

Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Éric	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale
Mme	CHARTON	Julie	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	FLIPO	Marion	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique

Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences Végétales et Fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / service innovation pédagogique
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie

Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DHANANI	Alban	Législation et Déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	GILLOT	François	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

ATER

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	GHARBI	Zied	Biomathématiques
Mme	FLÉAU	Charlotte	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale
M.	RUEZ	Richard	Hématologie
M.	SAIED	Tarak	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
Mme	VAN MAELE	Laurye	Immunologie

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

Faculté de Pharmacie 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

Aux membres du jury

À Monsieur Gressier Bernard, mon maître de thèse, merci de m'avoir fait l'honneur d'encadrer mon travail, de m'avoir aidée et conseillée. Merci pour la qualité de votre enseignement.

À Monsieur Dine Thierry, merci de me faire l'honneur de présider au sein de mon jury, d'avoir pris le temps de lire mon travail et de le juger.

À Alouache Aabla, merci pour ces années d'études, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury et d'avoir pris de votre temps pour lire et juger mon travail .

À ma famille

La ilaha illa Aallah Muhammad Rasul Allah

À ma mère, mon pilier, celle à qui je dois tout, celle qui a tout sacrifié pour nous, tu es la mère qu'on rêve tous d'avoir et une grand-mère extraordinaire, tu es derrière chacune de mes réussites, merci d'avoir toujours cru en moi.

À mon père, merci pour tout, merci de nous avoir donné tous les moyens pour réussir et de nous pousser chaque jour vers le haut. Tous tes enfants ont réussi tu peux être fier de toi. Merci d'être le grand-père que tu es.

À mes fils, Aymen et Imran, mes amours, aucun mot n'est à la hauteur de l'amour que je vous porte, vous êtes la raison pour laquelle je me battrais chaque jour de ma vie, vous êtes et resterez ma plus belle réussite, ma plus grande fierté, je vous aime d'un amour inconditionnel.

À ma soeur, Djamilia, merci d'avoir toujours été à mes côtés. Tu es un modèle de détermination et de réussite. Merci pour ton soutien, ta façon de me protéger depuis toujours et notre complicité au quotidien.

À mon neveu Adem, notre premier bébé de la famille, merci d'avoir changé nos vies, tu es et resteras notre petit pirate, notre cascadeur, ta tâtâ qui t'aime fort.

À mes frères, Nadir et Malik, merci d'avoir toujours cru en ma réussite, merci d'être ceux sur qui je peux toujours compter quoi qu'il arrive, j'ai de la chance de vous avoir. Le temps vous ramollit un peu les gars et c'est tant mieux LOL.

À mon neveu d'amour Mohamed-Louay , bienvenue dans la famille mon petit prince.

À mon mari, mon meilleur ami, mon amour, nous avons grandi ensemble, on a débuté avec si peu et te voilà aujourd'hui Ophtalmologue et moi Pharmacienne. Merci d'avoir toujours été à mes côtés, d'avoir toujours cru en moi, et surtout merci de m'avoir donné les deux plus beaux petits bonhommes du monde.

Merci à mes beaux-parents de m'avoir accueillie dans votre famille comme votre propre fille, merci d'avoir pu compter sur vous durant toutes ces années d'études, je vous dois beaucoup. Je n'aurais pas pu rêver de meilleurs beaux-parents que vous, qu'Allah vous récompense pour le bien que vous m'avez accordé, je vous aime fort.

À mes belles-soeurs Chaima, Nouria, Nadia, Fiona mes neveux, mes nièces que j'aime si fort, loin des yeux près du coeur, vous avez contribué de près ou de loin à ma réussite merci.

À mes belles-soeurs Celia et Safya, merci de m'avoir motivée, je n'aurai pas voulu d'autres belles-soeurs que vous.

À mes tantes, Halima, Malika, merci de m'avoir toujours encouragée.

À ma grand-mère Cherfi et Jemma Baya parties trop vite cette année, je sais que vous auriez été fières.

À mes amies

À kamélia, à vrai dire, je ne t'ai jamais réellement considérée comme une amie, mais comme une soeur, 24 ans d'amitié infaillible, aujourd'hui loin des yeux, mais si près du coeur. Nous avons tout traversé ensemble nos réussites comme nos échecs. Je suis fière de toi, fière de nous, fière de ce que nous sommes devenues.

« Un ami, c'est quelqu'un qui sait tout de toi, et qui t'aime quand même. » Kin Hubbard

À Cassandra, mon associée, mon amie et bien plus encore, merci d'être toi, ta gentillesse, ta franchise font partie de ma vie depuis des années et je ne saurais plus m'en passer. Merci d'avoir toujours cru en moi, merci d'avoir toujours été là pour moi.

À Marion, merci pour toutes ces années inoubliables à tes côtés.

À Laura, une amitié sans égratignure depuis le collège et aujourd'hui nous voilà amie et maman.

À Sarah, mon amie, mon binôme parfait de pharma, j'ai adoré passer ces années de pharmacie à tes côtés.

À Lydia, fière de ta réussite infirmière, tu me feras toujours rire.

À Sarra, Nagma, Loriane, Fiona, Emeline, merci de faire partie de ma vie,

À tous ceux que j'ai oubliés, ne m'en voulez pas, je vous aime aussi.

Liste des Abréviations

DG : Diabète Gestationnel

OMS : Organisation mondiale de la Santé

Kg : Kilogramme

HAS : Haute Autorité de Santé

CNGOF : Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français

SFD: Société Française du Diabète

BU : Bandelette Urinaire

SA : Semaine d'aménorrhée

MAP : Menace d'Accouchement Préaturé

ADPSG : l'International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups

HGPO : Hyper Glycémie Par Voie Orale

DIU : Dispositif Intra Utérin

ASG : Auto-Surveillance Glycémique

CRAT : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes

ANSM : Agence National de Sécurité du médicament et des produits de santé

DASRI : Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux

ADOs: Anti Diabétique Oraux

AP: Activité physique

Liste des figures

Figure 1 : Classification du diabète selon l'OMS.....	Page 09
Figure 2 : Schéma du pancréas.....	Page 10
Figure 3 : Régulation normale de la glycémie.....	Page 11
Figure 4 : Molécule d'insuline humaine.....	Page 11
Figure 5 : Glucagon.....	Page 12
Figure 6 : Evolution hormonale pendant la grossesse.....	Page 13
Figure 7 : Evolution du métabolisme pendant la grossesse.....	Page 14
Figure 8 : Evolution de la fréquence des naissances par césarienne en fonction des catégories de glycémie maternelles.....	Page 16
Figure 9 : Résultats de la charge en glucose 8-12 ans après l'accouchement selon la présence ou non d'un diabète gestationnel.....	Page 18
Figure 10 : Evolution de la fréquence des naissances de macrosomes, en fonction des catégories de glycémies maternelles dans l'étude HAPO.....	Page 20
Figure 11 : Protocole du test O'Sullivan.....	Page 22
Figure 12 : Relation entre glycémie maternelle et morbidité materno-foetale dans l'étude HGPO.....	Page 25
Figure 13 : Arbre décisionnel; Dépistage et prise en charge.....	Page 27
Figure 14 : Mise en place d'une sonde nano-gastrique.....	Page 31
Figure 15 : Pose d'un dispositif intra-utérin.....	Page 32
Figure 16 : Molécule de metformine.....	Page 34
Figure 17 : Mécanisme d'action de la metformine.....	Page 35
Figure 18 : Répartition du nombre de patients qui ont choisi d'utiliser l'insuline ou la metformine pour la mise en place du traitement.....	Page 38
Figure 19 : Gain de poids durant la grossesse chez les femmes traitées par Glibenclamide, Insuline ou Metformine.....	Page 40
Figure 20 : Formule chimique du glibenclamide.....	Page 41
Figure 21 : Mécanisme d'action des sulfamides hypoglycémisants.....	Page 42
Figure 22 : Cinétique d'action des insulines rapides.....	Page 45
Figure 23 : Cinétique d'action des insulines de type NPH.....	Page 45
Figure 24 : Cinétique d'action des mélanges d'insuline.....	Page 45
Figure 25 : Pyramide alimentaire.....	Page 52
Figure 26 : Prélèvement capillaire.....	Page 57

Sommaire

Introduction :	12
Chapitre 1	14
Diabète gestationnel; Physiopathologie et méthodes de dépistage	14
I. Définition :	16
1. Rappel du rôle physiologique de l'insuline	17
2. Rappel des modifications physiologiques concernant le glucose durant la grossesse	20
II. Mécanisme physiopathologique	22
1. Anomalie de l'insulinosécrétion	22
2. Anomalie de l'insulinorésistance	22
3. Anomalie lipidique	22
III. Les risques de complications de la grossesse	23
1. Complications maternelles(16)	23
a) A court terme	23
b) A moyen et long terme	25
2. Complications foetales	26
IV. L'évolution des méthodes de dépistage	29
1. Ancienne méthode de dépistage	29
2. L'étude HAPO(17)	31
3. IADPSG(29) .	32
4. Méthode actuelle de dépistage	33
Chapitre 2	36
Prise en charge du diabète gestationnel	36
I. Surveillance Obstétricale	38
1. Prise en charge Prénatale (33,34)	38
2. Prise en Charge durant l'accouchement (34)	39
3. Prise en Charge Néonatale	39
4. Prise en charge Post-natale	40
II. Traitements	42

1. Conseils hygiéno-diététiques	42
2. Traitement Oral	43
2.1 La metformine (Glucophage® - Stagid®):	43
a) Mécanisme d'action;	44
b) Pharmacodynamie	45
c) Pharmacocinétique	45
d) Effets Indésirables	46
e) Contre-indication	46
f) Résultats d'études cliniques	47
2.2 Le Glibenclamide (Daonil® - Hemi-Daonil®)	49
a) Mécanisme d'action	49
b) Pharmacocinétique(51)	50
c) Effets indésirables	51
d) Contre-indications	51
3. Traitement par insuline	52
3.1 Toutes les insulines sont-elles possible à utiliser lors d'un DG ?	54
Chapitre 3	56
Rôle du pharmacien dans la prise en charge du DG	56
I. Le pharmacien interlocuteur privilégié	58
1. Reconnaître les premiers symptômes	58
2. Les conseils	58
2.1 Pratique Sportive	58
a) Est-il risqué de pratiquer une activité sportive durant la grossesse ?	59
b) Quels sports peut-on pratiquer enceinte?	59
c) Quel sport est contre-indiqué durant toute la grossesse?	60
d) Le sport en post-partum	60
e) Les informations indispensables en cours de grossesse pour une pratique sans risque	60
2.2 L'alimentation	60
a) Accompagnement nutritionnel chez la femme en surpoids/obèse	60
b) Prise de poids recommandés	61
c) La pyramide alimentaire	62
d) L'allaitement	64
3. Où se référer ?	64
3.1 Le CRAT	64
II. La pratique du geste	65
1. Auto-surveillance glycémique(ASG)	65
2. Matériel de la patiente ayant un DG	65

2.1 Le lecteur glycémique	65
2.2 Les bandelettes réactives	66
2.3 Le stylo auto piqueur	66
3. Comment faire son prélèvement capillaire?	67
4. Le carnet de suivi	68
5. L'injection d'insuline	69
5.1 Conservation de l'insuline	69
5.2 Comment faire ses injections d'insulinothérapie?	70
2.3 Vitesse d'absorption selon la région d'injection	73
6. Devenir des consommables	73
Conclusion	76
ANNEXES	78
Bibliographie	84

Introduction :

La grossesse est caractérisée par un état diabétogène, cependant la majorité des femmes parviennent à maintenir une tolérance glucidique normale mais chez certaines femmes on verra l'apparition d'un diabète gestationnel.

Cette maladie est susceptible de générer un certain nombre de complications maternelles, fœtales et néonatales. Les complications maternelles et périnatales liées au DG pourraient être diminuées par une prise en charge intensive. L'équilibre glycémique représente, de ce fait, le principal objectif de la prise en charge.

Les conséquences liées au diabète gestationnel sont importantes et souvent bien trop sous-estimées par les patientes et font donc de sa prise en charge un enjeu déterminant de la santé publique.

Pourtant, ses modalités de dépistage (précoce, tardif, ciblé, systématique, seuils glycémiques) ne font pas encore l'objet d'un consensus universel.

Devant la volonté d'uniformiser les critères de dépistage et grâce aux nouvelles données scientifiques, l'International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) a proposé en mars 2010 un consensus international tant attendu. En France, il fut repris par le Conseil National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) qui publia en décembre 2010 un référentiel relatif aux modalités de dépistage et de prise en charge.

La prise en charge du DG se doit d'être complète, ainsi les patientes nécessitent un suivi pluridisciplinaire (diabétologue, sage femme, nutritionniste etc.) particulier durant leur grossesse et ce jusqu'à la fin de leur post-partum, c'est à dire jusqu'à leur retour de couche.

Nous verrons dans un premier temps un rappel sur la physiopathologie du diabète gestationnel ainsi que l'évolution du dépistage du diabète gestationnel.

Dans un second temps nous verrons la prise en charge du diabète gestationnel.

Enfin nous finirons par la place du pharmacien en tant qu'acteur indispensable de la santé publique, de la bonne prise en charge de la patiente et un atout majeur pour obtenir une bonne observance du traitement.

Chapitre 1

Diabète gestationnel; Physiopathologie et méthodes de dépistage

I. Définition :

Le diabète gestationnel est défini selon l'OMS comme étant un trouble de la tolérance glucidique conduisant à une hyperglycémie de sévérité variable, débutant ou diagnostiqué pour la première fois lors de la grossesse.

Cette définition regroupe deux situations différentes qu'il faut distinguer(1):

- Une anomalie de la tolérance glucidique réellement apparue pendant la grossesse, souvent à partir de la deuxième moitié de celle-ci et disparaissant au moins temporairement, après l'accouchement. C'est ce que nous pourrions appeler le véritable diabète gestationnel.
- Un authentique diabète de type 2 (exceptionnellement de type 1) méconnu jusqu'alors, préexistant à la grossesse ou apparaissant lors de celle-ci. C'est un diabète révélé par les modifications métaboliques de la grossesse. Il persistera après l'accouchement.

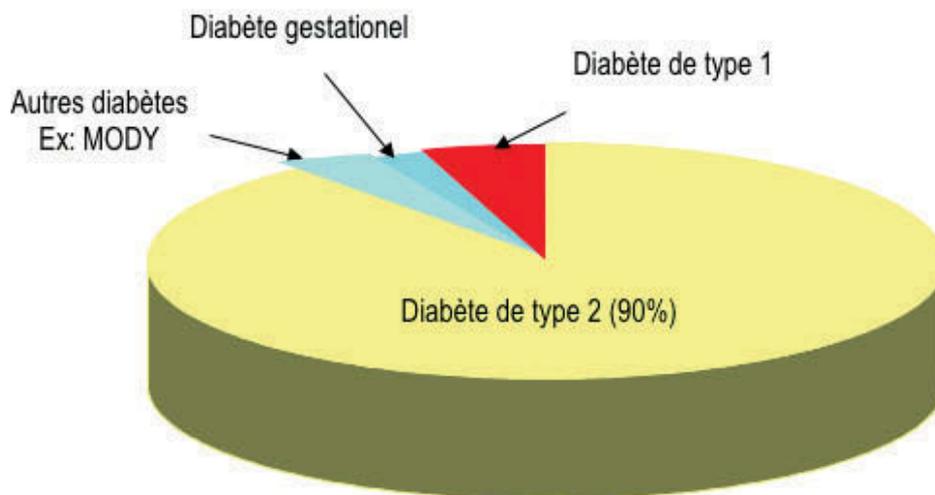


Figure 1 : Classification du Diabète selon l'OMS (2)

La prévalence du DG a été estimée entre 2,2 % et 8,8 % des grossesses, selon les populations étudiées et les critères de dépistage utilisés .

En France, en 2008 l'estimation fournie par le réseau Audipog était de 4% à 5%.
En 2010, elle était estimée entre 5 et 10% par le CNGOF et la SFD.

En 2012, une analyse réalisée en France métropolitaine, dans le cadre de l'étude Epifane, a estimé une prévalence de 8% en population générale après la publication fin 2010 des nouvelles recommandations.

En 2014, une étude prospective monocentrique française a estimé la prévalence du diabète gestationnel à 14 % avec les critères adoptés de l'IADPSG, ce qui en fait l'une des pathologies les plus fréquentes au cours de la grossesse.(3)

Cette augmentation de la prévalence évolue linéairement avec la hausse de la sédentarité, de l'augmentation de l'obésité, de l'augmentation des personnes atteintes de diabète de type 2, et de l'âge maternel de plus en plus avancé.(4)

1. Rappel du rôle physiologique de l'insuline

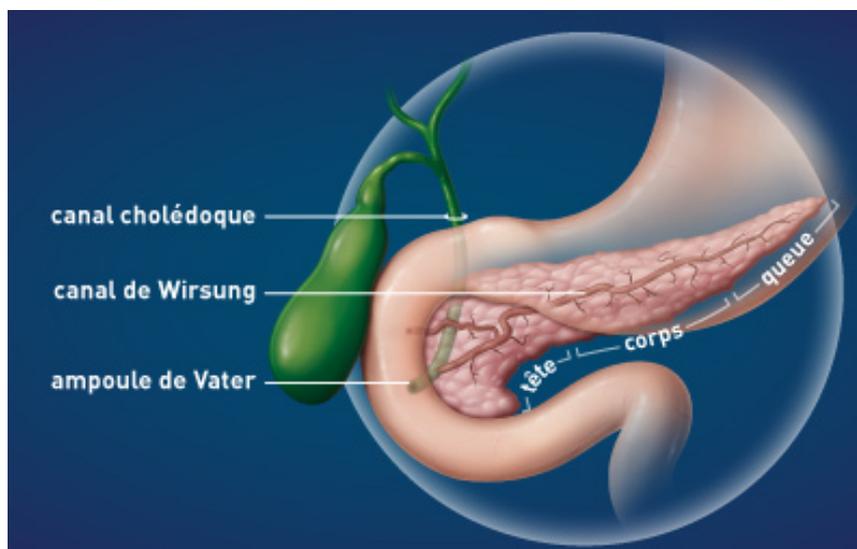


Figure 2 : Schéma du pancréas(5)

Le **pancréas** est une glande du système digestif. Il est situé dans l'abdomen, logé en profondeur derrière l'estomac et dans le cadre formé par la première partie de l'intestin grêle, le duodénum.

Il se trouve à proximité de l'artère et de la veine mésentérique supérieure et du tronc coeliaque qui provient de l'aorte et pourvoit en sang les organes digestifs.

C'est un organe allongé qui comporte trois parties: la tête, le corps, la queue.

La tête est la partie du pancréas qui se trouve directement en contact avec l'intestin. Elle se prolonge ensuite par le corps puis la queue du pancréas qui se trouve à gauche de l'abdomen.

Le pancréas a de multiples fonctions, exocrines ou endocrines, notamment la sécrétion de suc digestifs pour la digestion, et l'insulinosécrétion pour la régulation de la glycémie par les îlots bêta de Langerhans.

L'insuline participe au contrôle du métabolisme du glucose, c'est l'unique hormone hypoglycémisante produite par le corps.

Elle permet au glucose d'entrer dans les cellules du corps.

Les cellules utiliseront ensuite le glucose comme énergie ou le mettront en réserve pour une utilisation future.

L'augmentation de la glycémie plus particulièrement en post-prandiale va engendrer la sécrétion d'insuline par le pancréas.

Lorsqu'un certain seuil d'hyperglycémie sera atteint cela va déclencher une dépolarisation croissante de la membrane cellulaire de la cellule bêta, ce qui va entraîner un transfert intracellulaire de calcium et une sortie d'insuline par exocytose.

Le principal régulateur de cette synthèse protéique est donc la capacité de la cellule bêta à détecter les variations de concentration sanguine du glucose.

Cela est réalisé par une utilisation accrue de glucose intra-cellulaire en cas d'hyperglycémie, conduisant à une accumulation d'ATP dans la cellule pancréatique. Celle-ci stimule la transcription du gène de l'insuline et sa traduction en pre-pro-insuline, en pro-insuline et enfin en insuline. C'est pour cette raison que l'insuline n'agit majoritairement que pendant les phases post-prandiales(8)

Cette première régulation par la glycémie elle-même, est également conditionnée par d'autres facteurs inhibiteurs ou activateurs : la stimulation du système neuro-végétatif sympathique inhibe la synthèse d'insuline, tandis que le système parasympathique, la TSH, les hormones gastro-intestinales la favorisent.(9)

L'insuline active donc l'endocytose du glucose sanguin en provoquant l'apparition de transporteurs spécifiques du glucose, sur la membrane plasmique et la glycolyse conduisant à la synthèse de pyruvate jusqu'à la création d'ATP dans les cellules périphériques. Au niveau du foie, elle inhibe tous les processus de synthèse de glucose à savoir, la glycogénolyse et la néoglucogénèse et favorise le stockage sous forme de glycogène ou la lipogénèse.

Lors du repas, on observe deux pics de sécrétion insulinaire : un premier pic très précoce, qui intervient avant même d'avoir ingéré le glucose et un second plus tardif, déclenché par la stimulation hyperglycémique.

Le glucagon quant à lui est sécrété par les cellules alpha des îlots de Langerhans du pancréas endocrine.

Le glucagon est constitué d'une unique chaîne monocaténaire d'acides aminés.

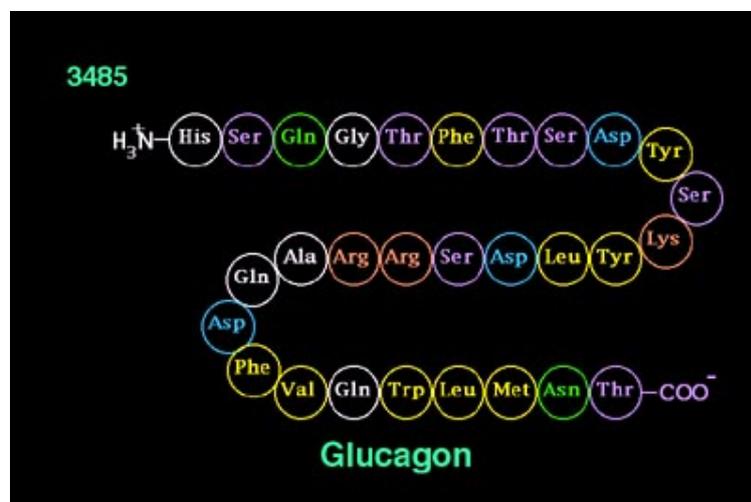


Figure 5 : Glucagon (10)

Son rôle est celui inverse de l'insuline, il est hyperglycémiant.
Sa demi-vie est de 6 minutes.

En dessous d'un certain seuil glycémique le glucagon agit pour favoriser à nouveau la sécrétion de glucose. Il favorise la glycogénolyse, la néoglucogénèse et inhibe la glycolyse. Sa sécrétion sera déclenchée par une glycémie basse, alors qu'une hyperglycémie l'inhibe.

Les deux hormones n'agissent pas au même moment; l'insuline va plutôt agir en phase post-prandiale tandis que le glucagon sera utilisé en cas de jeûne, de stress intense ou d'activité physique.

2. Rappel des modifications physiologiques concernant le glucose durant la grossesse

Durant la grossesse, le fœtus a un besoin important en glucose, c'est la principale source d'énergie qui lui sera fourni par transport facilité via le placenta. La glycémie foetale vaut 2/3 de la glycémie maternelle (11), les besoins du fœtus s'élèvent à environ 30g/j, ce qui oblige la mère à synthétiser à peu près 250g de glucose par jour qu'elle produit par glycogénolyse en majorité et le reste par néoglucogénèse.

Il y aura donc des modifications du métabolisme glucidique pour pouvoir répondre aux besoins du fœtus, notamment un changement au niveau fonctionnel et structural des îlots de Langerhans tel qu'une hypertrophie et une hyperplasie des cellules bêta.

La femme enceinte a un catabolisme accéléré car elle doit pouvoir utiliser rapidement ses réserves durant la nuit et durant l'intervalle entre deux repas pour les mettre à disposition de son fœtus.

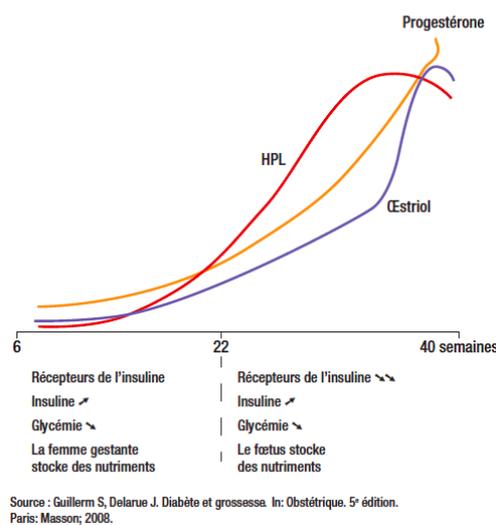
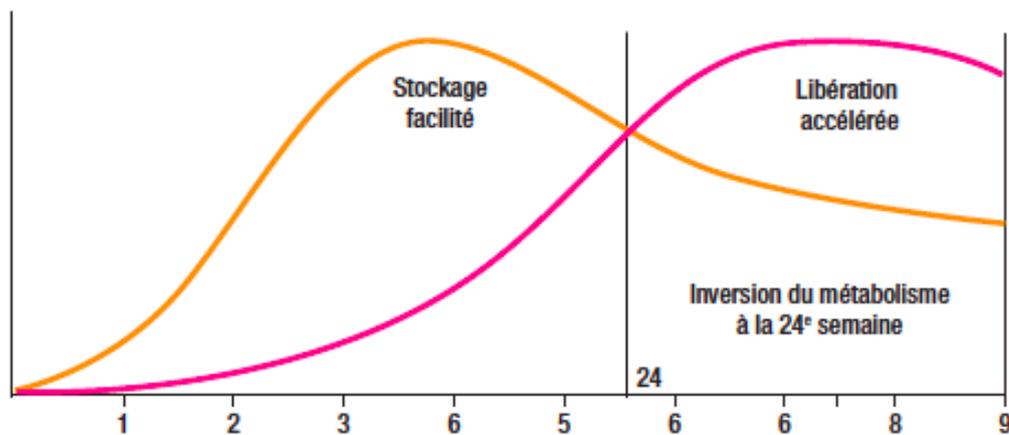


Figure 6 : Evolution hormonale pendant la grossesse(12)

Ce catabolisme accéléré permet une circulation des différents nutriments stockés dans le foie, il est dû à l'Hormone Lactogène Placentaire(HLP) synthétisé par le placenta(13). Cette hormone est par ailleurs un puissant antagoniste de l'insuline.

La grossesse est dite «diabétogène» pour la mère en raison de la diminution de la sensibilité tissulaire à l'insuline, qui peut être réduite au niveau des tissus jusqu'à 80%.(14)



Source : Reiss L. Prise en charge du diabète gestationnel, les missions de la sage-femme. Thèse d'exercice sage-femme. Université Henri-Poincaré Nancy 1; 2010.

Figure 7 : Evolution du métabolisme pendant la grossesse (12)

Il a été trouvé que le métabolisme de la femme enceinte change durant les semaines de grossesse, en effet jusqu'à la 26ème semaine d'aménorrhée il y a en majorité un stockage facilité puis entre la 24ème et la 26ème SA il y a une inversion du métabolisme avec une libération accélérée.

De plus, il existe des anomalies fonctionnelles de l'insulinosécrétion comme une hyperinsulinémie à jeun et post-prandiale.

II. Mécanisme physiopathologique

1. Anomalie de l'insulinosécrétion

En situation post-prandiale on verra apparaître une hyper-insulinémie qui sera réversible, il a été remarqué chez les femmes enceintes après une HGPO une insulinémie plus élevée par rapport aux femmes non enceintes.

2. Anomalie de l'insulinorésistance

De façon physiologique l'insulinorésistance hépatique et musculaire est un phénomène qui se déroule lors de la grossesse et qui permet d'épargner du glucose pour le bon développement du fœtus.

Celle ci est compensée chez la majorité des femmes par une augmentation de l'insulinosécrétion pour ainsi obtenir un équilibre glycémique.

Chez les femmes qui n'arrivent pas à compenser cette insulinosécrétion il y aura une augmentation de la glycémie ce qui mène alors au développement d'un diabète gestationnel.(13)

3. Anomalie lipidique

Au niveau des lipides, en comparaison à une femme enceinte n'ayant pas de DG on remarque que lors d'un diabète gestationnel il existe une augmentation plus importante des triglycérides plasmatiques ce qui engendre une diminution de l'oxydation des graisses d'origine alimentaire, ce qui pourrait favoriser la macrosomie par une augmentation de l'utilisation de ces graisses par le fœtus.

Lors d'une étude rétrospective menée sur 60 patientes présentant un diabète gestationnel, colligées entre 2016-2017 à la maternité de Monastir(15), il a été mis en avant que les complications gravidiques survenant chez les patientes présentant un diabète gestationnel associée à une dyslipidémie sont :

- 5 cas macrosomie ;
- 2 cas hydramnios ;
- 1 cas de mort foetale in utero ;
- 1 cas de syndrome malformatif : agénésie caudale ;
- 1 cas hypertrophie ventriculaire et du septum interventriculaire.

Cette augmentation physiologique des triglycérides plasmatiques (jusqu'à 2 N, N< 1,5 g/L) et de la cholestérolémie est maximale au troisième trimestre de la grossesse expliquant la survenue plus fréquente des hypertriglycéridémies (HTG) majeures (triglycéridémie > 10 g/L) après 28 SA. (15)

Pour conclure, la physiopathologie précise du diabète gestationnel n'est cependant de nos jours pas clairement défini.

III. Les risques de complications de la grossesse

1. Complications maternelles(16)

a) A court terme

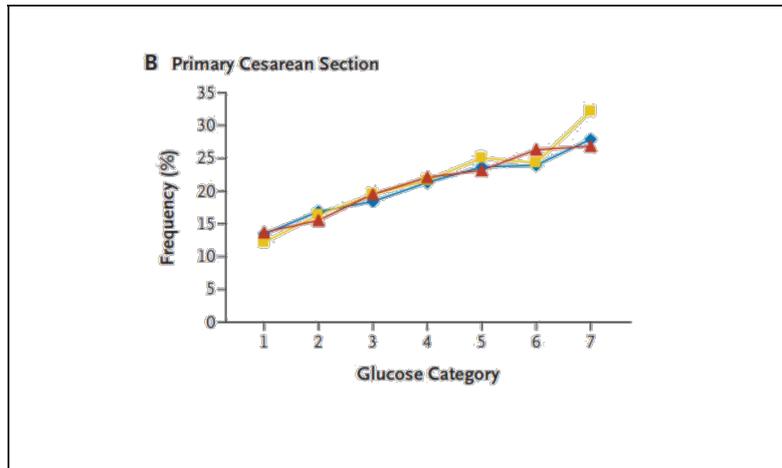


Figure 8 : Evolution de la fréquence des naissances par césarienne, en fonction des catégories de glycémies maternelles (de 1 à 7, d'intensité progressivement croissante) dans l'étude HAPO. (17)

• *L'hypertension artérielle gravidique (HTAG) et pré-éclampsie*

Le diagnostic de diabète gestationnel va permettre d'identifier une population qui sera à risque de pré-éclampsie.

L'association entre la présence d'un diabète gestationnel et la pré-éclampsie est très significative : il existe une relation de corrélation linéaire et positive.

En effet, dans l'étude observationnelle multicentrique prospective HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome)(17) qui a été réalisée sur plus de 25 000 femmes enceintes dont les origines ethniques étaient différentes, on a pu observer des taux de pré-éclampsie qui varie selon les centres entre 1,4% et 11,4%.

Il a été remarqué qu'une prise en charge par un traitement intensif du diabète gestationnel modéré pouvait diminuer le risque d'hypertension gravidique et de pré-éclampsie.

Indépendamment de l'hyperglycémie maternelle il existe des facteurs de risques de pré-éclampsie :

- surpoids
- obésité
- âge maternel élevé
- antécédent d'hypertension artérielle chronique ou de néphropathie
- mauvais équilibre glycémique

Toutefois, il a été remarqué que l'addition d'un facteur de risque à une hyperglycémie maternelle augmentait les risques de pré-éclampsie et de césarienne lorsqu'on compare à des femmes avec un indice de masse corporelle normale.

La présence de facteurs de risques justifient désormais une augmentation du suivi de la patiente, avec la recherche de protéinurie et d'HTAG

- **.La césarienne**

En 2008, l'étude HAPO a permis de mettre en évidence une corrélation linéaire entre la glycémie maternelle et le taux de césarienne pratiqué, sans qu'un seuil discriminant puisse être fixé.

Il existe une augmentation des risques de césarienne indépendamment du poids de naissance de l'enfant.

En France, en 2012, une étude a été menée sur plus de 700 000 naissances et a permis de mettre en avant une hausse de pré-éclampsie, d'accouchement prématuré, de césarienne chez les femmes enceintes ayant un diabète gestationnel comparé aux femmes enceintes sans diabète.(18)

C'est la première étude à l'échelle nationale qui permet de déterminer l'impact du diabète gestationnel sur la mère et son bébé. L'analyse des accouchements a été faite sur des bases de données médicales hospitalières anonymes et sur la base de données anonymes des remboursements de soins des patients.

Pourcentage observés de complications périnatales			
	Femmes sans diabète	Femmes avec un diabète gestationnel	Femmes avec un diabète sous insulinothérapie
Pré-éclampsie	1,5	2,5	2,3
Accouchement	6,1	7,9	8,8
Césarienne	19,5	27,5	33,5

Cette étude permet de rappeler l'importance du dépistage du diabète pendant la grossesse comme le recommande actuellement le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) chez les femmes qui présentent des facteurs de risque comme un surpoids/obésité (IMC > 25), un âge supérieur à 35 ans, des antécédents familiaux de diabète, des antécédents personnels obstétricaux de diabète gestationnel ou de macrosomie.

- **Traumatisme Obstétrical et Hémorragie post-partum**

L'étude HAPO n'a conclu à aucun lien associé entre la présence du DG et l'augmentation des risques d'extraction instrumentales, de déchirure périnéales et d'hémorragie post-partum.

b) A moyen et long terme

- **Diabète de type 2**

Les femmes suivies 8-12 ans après l'étude Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) présentent un diabète dans 11 % des cas quand elles répondaient aux critères de l'International Association of Diabetes Pregnancy Study Groups (IADPSG).(19)

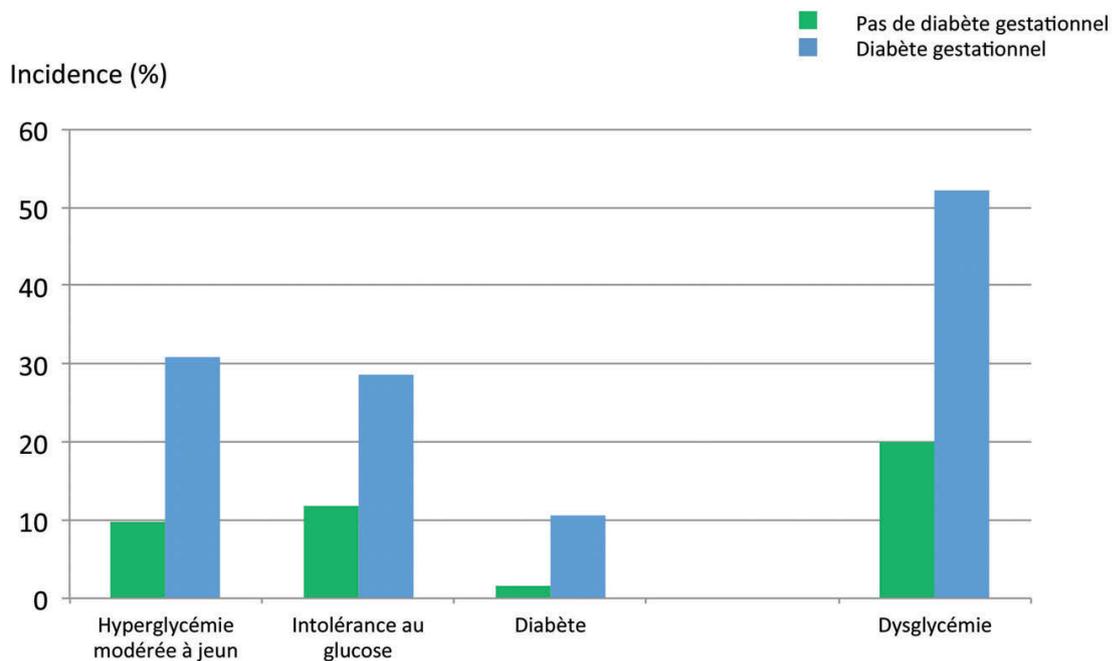


Figure 9: Résultats de la charge en glucose 8-12 ans après l'accouchement selon la présence ou non d'un diabète gestationnel (critères IADPSG) (19)

Les facteurs de risque principaux de développer un DT2 après un DG sont (20) ;

- l'IMC élevé
- les antécédents familiaux de diabète,
- l'ethnicité,
- l'âge élevé,
- la multiparité,
- la glycémie à jeun croissante lors de la charge en glucose

- **Évènements cardiovasculaires**

Le risque relatif d'évènements cardiovasculaires est 2 fois plus important en cas de DG, indépendamment de leur statut glycémique maternel.

- **Syndrome métabolique**

Le syndrome métabolique est défini par un état de sur-risque de pathologies cardiovasculaires, caractérisé par l'association d'un trouble du métabolisme des lipides et d'une l'hypertension artérielle.

La fréquence du syndrome métabolique après un DG est multipliée par un facteur 2 à 5 dans la majorité des études.(21)

En France, les critères ont été définis par le National Cholesterol Adult Treatment Panel III, il est nécessaire que 3 critères sur 5 soient réunis;

- Tour de taille supérieur à 88 cm
- Triglycéridémie à jeun supérieure à 1.50 g/L (ou présence d'un traitement spécifique).
- HDL cholestérol inférieur à 50 mg/L
- Tension artérielle supérieure à 130 mmHg (systolique) ou 85 mmHg (diastolique).
- Glycémie à jeun supérieure ou égale à 1 g/L(ou traitement spécifique en cours).

- **Récurrence d'un diabète gestationnel (21,22)**

Le risque pour la femme enceinte ayant un DG de refaire un DG à sa prochaine grossesse est situé entre 30% et 84% selon les études, avec des différences observées en fonction des origines ethniques des mères : les populations blanches non Hispaniques présentaient un risque de 30 à 37% de récives, les populations dites « minoritaires » (aux Etats-Unis : minorités africaine, latines, asiatiques) avaient un risque plus élevé estimé à 52 - 69 %.

Il faut prendre en compte que l'estimation du taux de DG récidivants doit intégrer les facteurs de risque propres de déclencher un premier DG tels que l'obésité et l'âge maternel élevé qui peuvent également dans ce cas favoriser la récive.

2. Complications foetales

- **Macrosomie**

Elle concerne à peu près 5% des naissances.

La macrosomie foetale peut être définie par un poids de naissance supérieur à 4 kilos, au poids particulièrement important, il faut ajouter des dimensions corporelles dans le 90e percentile des valeurs normales maximales définies par les pédiatres.



Image 1 : Différence entre un bébé macrosome à la naissance et un bébé non macrosome (23)

L'étude HAPO, en 2008, a également mis en évidence que la macrosomie foetale était corrélée positivement et de façon linéaire, avec la glycémie sanguine maternelle. Sur les 23379 bébés nés et analysés pendant HAPO, 2221 soit 9.5%, sont nés macrosomes(17).

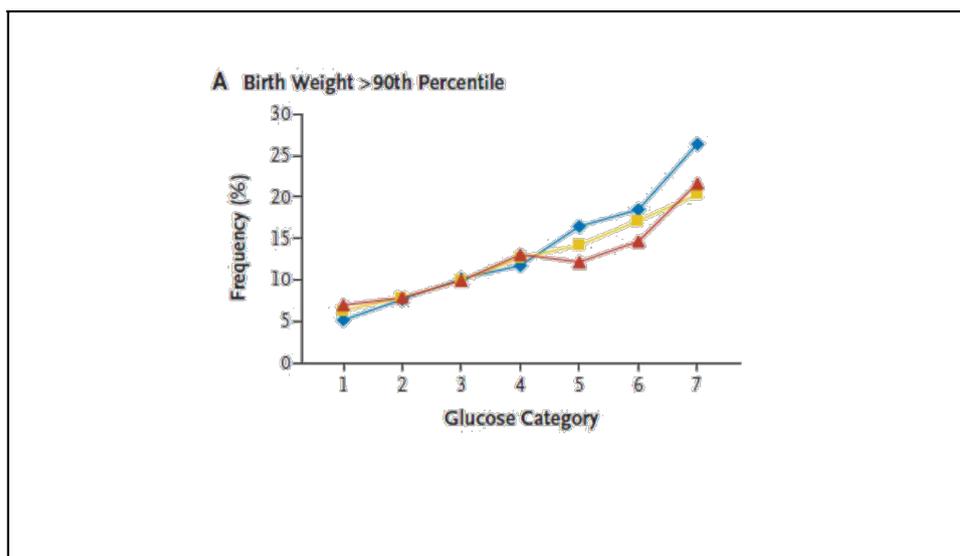


Figure 10 : Evolution de la fréquence des naissances de macrosomes, en fonction des catégories de glycémies maternelles (de 1 à 7, d'intensité progressivement croissante) dans l'étude HAPO (17)

A cause de la macrosomie du nouveau-né il peut y avoir lors de l'accouchement des difficultés, soit d'engagement ce qui entraîne donc une césarienne, mais aussi un vrai risque obstétrical de dystocie des épaules, avec possibilité de fracture, et des troubles du métabolisme.

Le risque d'asphyxie et de décès périnatal est accru lors de macrosomie sévère c'est-à-dire un poids supérieur à 4,5Kg et de manière plus significative si le poids est supérieur à 5kg quelle que soit la cause de la macrosomie(18).

Il existe d'autres facteurs de risques de la macrosomie qui sont souvent associés au DG comme par exemple l'obésité chez la mère ou le surpoids.
Le traitement du DG permet de diminuer l'incidence de la macrosomie.

- **Malformation cardiaque et détresse respiratoire**

Dans l'étude réalisée en 2012 en France(18) , on peut remarquer une hausse de l'incidence de malformation cardiaque et de détresse respiratoire chez les nouveaux-nés dont la mère était atteinte d'un diabète gestationnel par rapport à une femme n'ayant pas de diabète gestationnel et ce même si un traitement sous insuline est mis en place(24).

Pourcentage observés de complications périnatales			
	Femmes sans diabète	Femmes avec un diabète gestationnel	Femmes avec un diabète gestationnel sous insulinothérapie
Complications néonatales			
Macrosomie	9,2	15,4	18
Malformation cardiadiaque	0,62	0,76	0,96
Détresse respiratoire	2,7	3,3	3,3

- **Obésité dans l'enfance**

A long terme, le diabète gestationnel est associé à un risque augmenté d'obésité dans l'enfance.(25)

Nurah M. Hammoud et al. ont analysé le devenir pondéral à long terme (jusqu'à 14 ans) des enfants nés macrosomes ou non de mère ayant présenté un DG.

Les mères ayant développé un DG avaient un indice de masse corporelle (IMC) avant la grossesse de 25,8 kg/m² en moyenne.

Presque 25 % des enfants avaient une macrosomie à la naissance. Ceux-ci ont présenté un risque accru post-natal de surpoids en comparaison aux enfants non macrosomes à la naissance(26).

IV. L'évolution des méthodes de dépistage

L'intérêt du dépistage du DG est débattu depuis de nombreuses années. Nous allons voir comment et pourquoi nous sommes passés de l'ancienne méthode de dépistage en deux temps à celle actuelle.

1. Ancienne méthode de dépistage

Le diagnostic reposait sur un test **en deux temps** :

- Dans un premier temps, le **test O'Sullivan** qui permettait le **dépistage**.

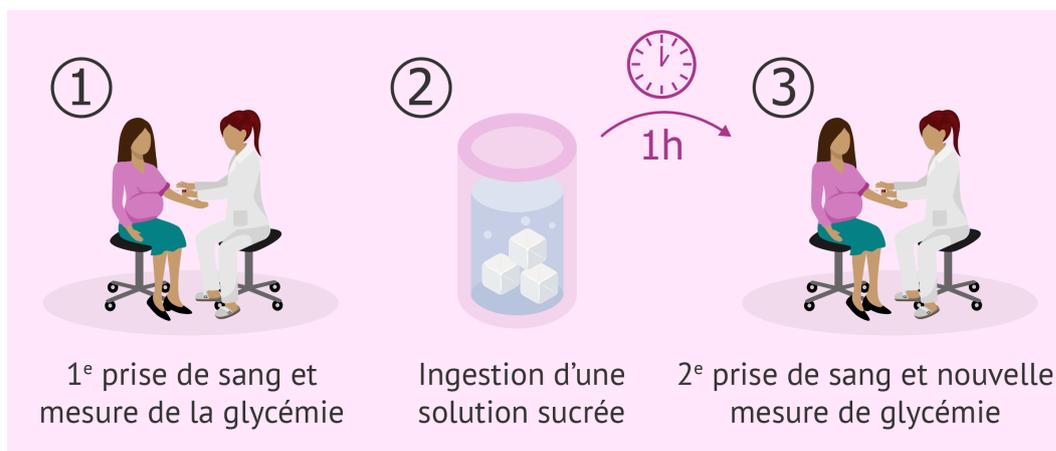


Figure 11 : Protocole du test O'Sullivan (27)

Il consistait en l'ingestion de 50g de glucose , puis d'une mesure de la glycémie veineuse 1h après.

Il était pratiqué chez toutes les femmes enceintes entre la 24^{ème} et la 28^{ème} SA.

Chez les femmes ayant eu auparavant un diabète gestationnel, il devait être pratiqué dès la première consultation puis si négatif renouvelé entre la 24^{ème} et la 28^{ème} SA.

La valeur seuil retenue était de **1,30g/L**(7,2mmol). Si la glycémie était **>2 g/L**, le diagnostic ne nécessitait pas d'HGPO et la femme devait être traitée directement.

- Dans un second temps, l'**hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO)** permettait le **diagnostic**, il était recommandé en cas de test de dépistage positif.

Protocole du test HGPO :

Conditions pour le bon déroulement du test :

- Ne pas avoir mangé depuis au moins 8 heures, donc pour un test à 7h30 le matin, avoir fini complètement son repas / ou sa dernière collation à 23h30.
- Ne pas avoir pris de corticoïdes la semaine qui précède ce test.
- Boire de l'eau est toléré.
- Ne rien changer à l'alimentation ou à votre activité physique dans les jours qui précèdent ce test.

Déroulement du test :

1. Un soignant va dans un premier temps réaliser la vérification du respect des consignes préalables (à jeun, ...).
2. Une prise de sang est réalisée pour mesurer le taux de sucre à jeun, c'est ce qu'on appelle la mesure de la « Glycémie à jeun ». Ce contrôle se fait de deux façons différentes : prise de sang et ponction au bout du doigt.
3. Par la suite il faut boire le contenu d'un gobelet, contenant un liquide très sucré (75g de glucose).
4. À partir de ce moment, il est important d'éviter les déplacements, il est demandé de rester au repos. On mesurera à nouveau la glycémie, 1 heure et 2 heures après avoir bu la solution sucrée. A la fin du 2ème et dernier prélèvement le test est alors terminé.



Image 2 : Boisson glucosée(28)

Les valeurs seuils permettant de poser le diagnostic de diabète gestationnel étaient:

À jeun	<0,95 g/l
60 min après l'ingestion	<1,80 g/l
120 min après l'ingestion	<1,55 g/l
180min après ingestion	<1,40g/l

Pour que le diagnostique soit posé il était nécessaire d'avoir deux valeurs supérieurs ou égales aux valeurs seuils.

Cependant, en Juillet 2005, la Haute Autorité de Santé a émis un rapport de synthèse sur le dépistage et le diagnostic du diabète gestationnel et a conclu sur le fait que les données de la littérature scientifique ne permettaient pas de conclure sur la meilleure stratégie de dépistage ou diagnostic du diabète gestationnel ni sur la meilleure façon de les réaliser(29.)

C'est pourquoi la HAS a préféré ne plus recommander la méthode de dépistage en deux temps dans l'attente d'autres études complémentaires.

2. L'étude HAPO(17)

L'étude HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome), est une étude publiée en 2008 et menée entre 1991 et 2002: c'est l'étude de référence dans le cadre du dépistage du diabète gestationnel dans le monde.

Elle a été réalisé sur 25 505 femmes enceintes. Il s'agit d'une étude multicentrique et prospective. Elle a été conduite dans 15 centres de neufs pays (USA, SINGAPOUR, THAILANDE, ANGLETERRE, IRLANDE, CANADA, AUSTRALIE, CHINE, ISRAEL) , et avait pour but d'éclaircir les liens entre l'hyperglycémie maternelle chez des femmes enceintes n'ayant pas de diabète patent et le risque de complications maternelles et foetales.

Entre la 24ème et la 32ème semaine d'aménorrhée il a été réalisé un test de tolérance au glucose après l'ingestion d'une charge de glucose orale de 75 grammes : La mesure de la glycémie était réalisée à jeun puis prise une heure après et enfin à deux heures.

Dans cette étude les différents critères principaux évalués étaient les suivants :

- Macrosomie foetale
- Hypoglycémie néonatale
- Dosage du peptide C au cordon ombilical supérieur au 90ème percentile
- Accouchement par césarienne

Les critères secondaires évalués étaient les suivant :

- Séjour en néonatalogie
- Dystocie des épaules
- Accouchement prématuré avant la 37ème SA
- Hyperbilirubinémie
- Pré-Éclampsie

Le graphe ci-dessous montre que ce qui était considéré jusqu'alors comme normal au niveau des chiffres glycémiques chez la femme enceinte ne le serait pas.

En effet , on observe une relation linéaire entre le taux de glycémie et les complications maternelles et néonatales.

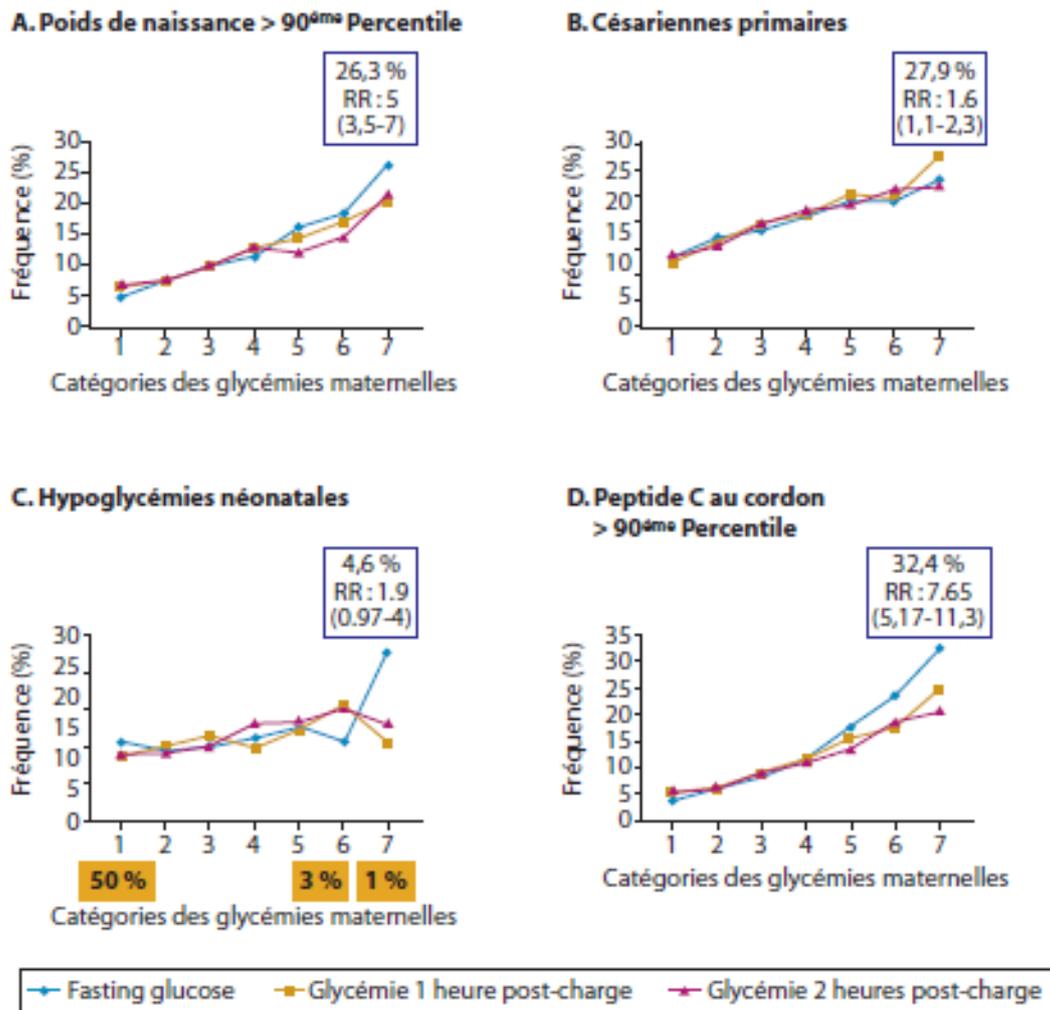


Figure 12 : Relation entre glycémie maternelle et morbidité materno-foetale dans l'étude HGPO (17)

Néanmoins, du fait de cette linéarité il était difficile de définir des seuils de glycémie pour la définition du DG, les seuils de définition ont donc été établis par la suite grâce à cette étude par un consensus d'expert : l'**International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups** (IADPSG).

3. IADPSG(29) .

L'IADPSG a déterminé des nouvelles valeurs seuils pour le dépistage du diabète gestationnel : il s'agit des valeurs à partir desquelles on peut déterminer une augmentation du risque de 75% (odd Ratio à 1,75) de macrosomie, d'hyperinsulinisme et d'excès d'adiposité foetal.

Suite à ça, en décembre 2010 le **Conseil National des Gynécologues et Obstétriciens Français** (CNGOF) a publié les nouvelles modalités de dépistage et de prise en charge du diabète gestationnel.

4. Méthode actuelle de dépistage

Depuis le consensus de décembre 2010, il est recommandé en France de dépister le diabète gestationnel **uniquement chez les femmes ayant des facteurs de risque**, on parle alors du «ciblage» des femmes à risque.

Les facteurs de risque sont les suivants :

- * IMC supérieur à 25
- * Age supérieur à 35ans
- * Antécédent personnel de diabète gestationnel
- * Antécédent personnel d'enfant macrosome
- * Antécédent familial de diabète au premier degré (parents, frère et soeur)

D'autres **critères peuvent justifier d'un dépistage**:

- * Prise de poids exagérée
- * Macrosomie foetale
- * Hydramnios

La présence d'un de ces facteurs de risques ou d'un de ces critères va mener à la **réalisation d'une glycémie à jeun** qui se déroulera au premier trimestre entre la 8ème et la 12ème SA idéalement.

La norme inférieure stricte de ce test est fixée à **0,92g/L**.

- ❖ Si la glycémie à jeun est **inférieure à 0,92g/L**, il faudra tout de même plus tard **réaliser une HGPO à 75g de glucose aromatisé pré-dosé en bouteille de 200mL entre 24 et 28SA**, avec comme norme:

Mesure de la	Glycémie en mmol/L	Glycémie en g/L
A jeun	$\geq 5,1$	$\geq 0,92$
60 min après	≥ 10	$\geq 1,80$
120 min après	$\geq 8,5$	$\geq 1,53$

Si toutes les valeurs sont dans les normes alors il n'y a pas de diabète gestationnel. Il suffit qu'une seule des valeurs soit anormale pour que le diabète gestationnel soit avéré.

- ❖ Si la glycémie à jeun est **égale ou supérieur à 0,92g/L** le diabète gestationnel est avéré directement.

Par ailleurs, il faudra distinguer un diabète gestationnel d'un **diabète de type 2 latent**, dont le résultat lors de la glycémie à jeun sera d'une valeur supérieure ou égale à **1,26g/L**.

Lors du troisième trimestre si l'on se rend compte qu'une patiente dite «à risque» c'est à dire présentant au moins un facteur de risque, n'a pas été prise en charge pour un dépistage du diabète gestationnel, celui-ci peut-être fait lors du troisième trimestre par une glycémie à jeun au minimum ou la réalisation d'un test HGPO 75g.(30)

En résumé par un arbre décisionnel;

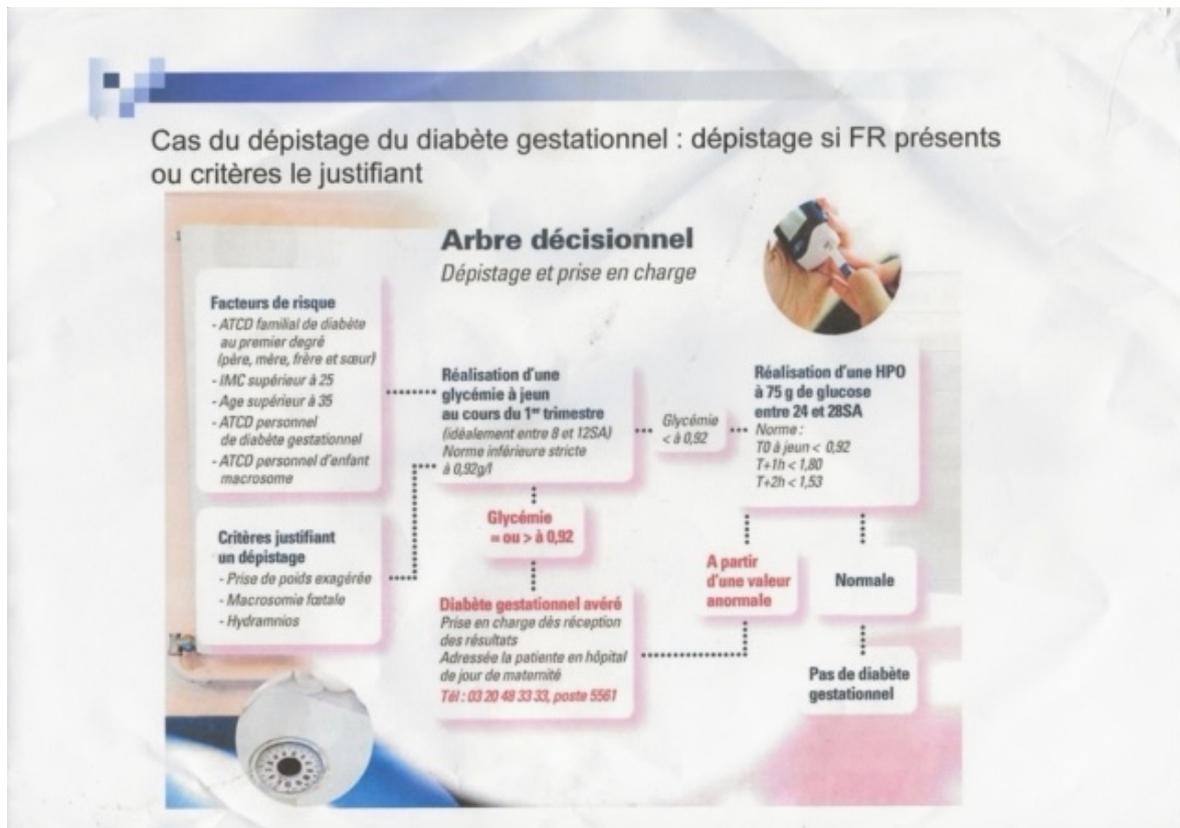


Figure 13 : Arbre décisionnel ; Dépistage et prise en charge (31)

Cependant, une étude a été menée chez des femmes ayant accouché à partir du 1er janvier 2016 dans 3 maternités des Yvelines, l'objectif de cette étude était de faire une évaluation des pratiques professionnelles concernant le dépistage du diabète gestationnel par rapport aux recommandations du Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) de 2010.

La conclusion de celle-ci a montré que le taux de conformité de l'application des recommandations du CNGOF était seulement de 33 % pour le dépistage du diabète gestationnel dans les trois maternités. On peut donc se dire qu'une diffusion des recommandations aux professionnels serait nécessaire pour améliorer et réévaluer les pratiques.(32)

Chapitre 2

Prise en charge du diabète gestationnel

I. Surveillance Obstétricale

1. Prise en charge Prénatale (33,34)

La prise en charge du DG va devoir passer par une surveillance obstétricale.

Selon le CNGOF, la prise en charge obstétricale est directement liée au degré d'équilibre glycémique et à la survenue de complications.

Ce qui permet de distinguer quatre situations différentes :

- Si le diabète gestationnel est équilibré avec la mise en place d'un régime ou en l'absence de pathologie, dans ce cas le suivi obstétrical sera identique à une grossesse normale d'une femme sans DG.

Il y aura donc une consultation obstétricale par mois mais qui permettra la recherche d'une éventuelle complication liée au DG, comme par exemple la présence de protéinurie dans les urines, de macrosomie, d'hydramnios.



Image 3 : Teste de protéinurie (35)

Une palpation utérine, une recherche de la hauteur utérine, la prise de poids de la mère ainsi qu'une BU seront effectuées de manière systématique à chaque consultation avec la sage-femme ou le gynécologue.

Aucune échographie supplémentaire des trois échographies obligatoire ne sera imposée.

- S'il y a présence de facteurs de risque surajoutés comme un âge maternel élevé, obésité, mauvais équilibre glycémique, hypertension artérielle chronique, cela peut donc justifier d'un contrôle plus soutenu que le suivi prénatal mensuel dû fait d'un risque de pré-éclampsie plus important.
Ainsi, avec l'accord des professionnels de santé, une échographie supplémentaire lors du troisième trimestre pourra être justifié.
- Lors d'un Diabète de Type 2 qui a été découvert durant la grossesse, il devra y avoir une surveillance foetale renforcée à partir de la 32ème semaine d'aménorrhée.
- Lors d'une MAP, on va favoriser l'utilisation des antagonistes de l'ocytocine et des inhibiteurs calciques et éviter au maximum l'utilisation des bêta-mimétiques.

Si l'utilisation des bêta-mimétiques est réellement nécessaire il faudra alors avoir une surveillance glycémique.

L'utilisation des glucocorticoïdes pour la maturation pulmonaire des nouveaux-nés pourra être mise en place sous contrôle des soignants ainsi que la mise en place d'une insulinothérapie si nécessaire.

Pour finir, le dépistage du diabète gestationnel devra être réalisé au minimum une semaine après la dernière injection de glucocorticoïdes.

2. Prise en Charge durant l'accouchement (34)

Lors de l'accouchement la prise en charge restera classique si le diabète gestationnel est équilibré soit par un régime soit par l'utilisation de l'insuline et qu'aucune complication n'est signalée.

Le déclenchement de l'accouchement ne sera indiqué qu'en cas de déséquilibre du DG ou s'il y a un risque de retentissement sur le fœtus.

Le déclenchement pourra être mis en place à partir de la 39^{ème} SA.

Lorsque le poids foetal sera supérieur à 4,250kg ou 4,5kg une césarienne de prophylaxie sera proposée dans le but de diminuer le risque de dystocie des épaules ou de paralysie du plexus brachial.

Cependant, il faudra toujours prendre en compte la limite de la technique de l'estimation du poids par échographie.

Dans le cas des patientes ayant un utérus cicatriciel un accouchement par césarienne n'est pas obligatoire en effet si l'accouchement par voie basse est accordé il n'y aura pas la nécessité d'une surveillance particulière.

Au niveau thérapeutique, l'insulinothérapie lors de l'accouchement peut provoquer des hypoglycémies chez la mère, il faut donc l'éviter.

Mais pour les patientes recevant des fortes doses d'insuline il faudra alors voir avec le diabétologue pour la conduite à tenir lors de l'accouchement.

3. Prise en Charge Néonatale

Aucune indication particulière n'est nécessaire quant au lieu de naissance, elle peut avoir lieu dans une maternité quelconque, sauf en cas de problème comme de prématurité, de malformation grave ou d'anomalie majeure de la croissance, où une maternité de niveau 3 sera donc nécessaire.

Lors d'un DG sous régime seul et que le poids de naissance estimé est compris entre le 10^e et le 90^e percentile la surveillance glycémique n'est pas indiquée.

La surveillance glycémique est cependant indiquée lorsque la mère ayant un DG est traité par insuline ou dont le poids de naissance est inférieur au 10^e percentile ou supérieur au 90^e percentile.

4. Prise en charge Post-natale

- Du Nouveau-né(36)

Après la naissance les nouveaux nés doivent être nourris dans les trente minutes, et cela à intervalle fréquent toutes les 2 à 3 heures maximum, il est donc conseillé de favoriser le peau à peau et la mise au sein précoce.

En l'absence de signe clinique d'hypoglycémie il est recommandé que la surveillance glycémique ne soit débutée qu'à la suite de la première tétée et juste avant la deuxième. (33)

Si il y a absence de signes d'hypoglycémie ou d'ictère, la prise en charge du nouveau-né reste identique à celle d'un nouveau-né d'une mère n'ayant pas de DG.

La glycémie préprandiale doit être maintenue au-dessus de 0.36g/l (2.0 mmol/l).

Lorsqu'elle est inférieure à 0,36g/L, malgré une alimentation précoce, une perfusion de soluté glucosé à 10% peut être mise en place, ainsi qu'une nutrition entérale sur sonde gastrique.

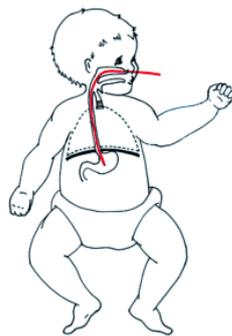


Figure 14 : Mise en place d'une Sonde naso-gastrique (37)

- De la mère

- **Glycémie**

Il faudra vérifier que la glycémie capillaire est normale, il y aura donc mise en place d'une surveillance glycémique pré et post prandial pendant 48h.(33)

S'il y a persistance de l'hyperglycémie après l'accouchement il faudra soupçonner un diabète de type 2 ou possibilité d'un diabète de type 1.

Il est conseillé aux femmes ayant eu un DG de réaliser une glycémie à jeun dans les 2 à 3 mois qui suivent l'accouchement.

Il est aussi **possible de réaliser une HGPO**, cependant les valeurs seuils seront différentes de celles durant la grossesse;

Valeurs Seuils :

Glycémie À jeun	$\geq 1,26\text{g/l}$
Glycémie 2h après charge HGPO	$\geq 2\text{g/l}$

Résultats :

Entre 1,10 et 1,26g/l	Hyperglycémie modérée
Entre 1,40 et 2g/l	Intolérance au glucose

En présence d'une hyperglycémie modérée ou d'une intolérance au glucose on notera une augmentation du risque cardio-vasculaire et une augmentation du risque de survenue d'un diabète de Type 2.

- **Contraception**

Concernant le choix de la contraception, aucune étude n'a démontré un impact sur le métabolisme glucidique que ce soit sous oestroprogestative ou progestative.

Il reste donc à choisir la contraception comme chez toute femme simplement en tenant compte des facteurs de risque associés à la mère comme par exemple, la dyslipidémie, l'hypertension artérielle, l'obésité.

Pour les femmes présentant un ou plusieurs facteurs de risque, on va privilégier la pose d'un DIU (33);



Figure 15: Pose d'un dispositif intra-utérin (38)

II. Traitements

1. Conseils hygiéno-diététiques

C'est l'élément indispensable du traitement du DG pour espérer obtenir un équilibre glycémique optimal.

C'est une éducation diététique qui doit prendre en considération le poids avant la grossesse et la prise de poids pendant la grossesse.

- **Activité physique**

Comme pour le diabète de type 2 une activité sportive adaptée sera recommandée lors d'un diabète gestationnel.

L'association d'un programme d'activité physique avec une prise en charge nutritionnelle et une limitation de la prise de poids gestationnelle serait un trio gagnant dans la prévention de cette pathologie gravidique(39).

Ainsi après l'accord de l'obstétricien la pratique d'une activité physique régulière adapté de 30 minutes 3 à 5 fois par semaine est recommandé selon les experts.

Il existe cependant des contre-indications reconnues au sport durant la grossesse, comme par exemple

- Hypertension
- Retard de croissance intra-utérin
- MAP de grossesse actuelle ou ancienne
- Anémie sévère
- Malnutrition
- Grossesse gémellaire ou multiple après 28 semaines.

Une étude rétrospective a été menée sur une cohorte de 268 femmes enceintes ou ayant accouché. Le recueil des données a été fait par questionnaires , et il a été remarqué une baisse significative des pratiques d'activités physiques et sportives durant le 1^{er} et le 2^e trimestre, cependant l'étude souligne que le diabète gestationnel n'est pas un facteur limitant la pratique sportive sur cette cohorte, et que les femmes sont désireuses de se voir proposer une pratique de sports adaptés à la grossesse (73,7 %).(40)

- **Apport calorique**

Lors du début de grossesse , la femme enceinte sans DG a un besoin énergétique estimé entre 2200 et 2800 kcal/j et cela augmente lors du deuxième puis du troisième trimestre de 250 à 300 kcal/j.

Chez la femme ayant un diabète gestationnel il faudra une adaptation de l'apport calorique global selon l'IMC de la patiente mais avec un minimum conseillé de 1800Kcal/j.(41)

- **Apport Glucidique**

Dans le but de contrôler au mieux la glycémie postprandiale, il y a possibilité de fractionner les prises alimentaires en 3 repas (petit-déjeuner, déjeuner, dîner) et 2 à 3 collations.

Il est recommandé un apport glucidique représentant 40 à 50% de l'apport calorique total (42) et une ration glucidique globale limitée mais jamais inférieure à 180g de glucides.(41)

- **Apport en Fibre**

Aucune preuve formelle n'a été établie sur l'amélioration du DG via l'apport en fibre dans l'alimentation, cependant il est tout de même recommandé d'en consommer car cela permettrait de diminuer la glycémie post-prandiale.

2. Traitement Oral

La grande majorité des médicaments antidiabétiques oraux(ADOs) sont contre-indiqués en cas de grossesse.

En France, les ADOs n'ont pas l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) pour leur utilisation chez la femme enceinte.

Cependant depuis quelques années, les antidiabétiques oraux sont devenus un traitement alternatif à l'insuline. Les biguanides (metformine, Glucophage®) et les sulfamides hypoglycémiantes, comme le glibenclamide (Daonil®), ont l'avantage d'être des traitements oraux, moins coûteux, et mieux acceptés chez les patientes, même si ils ne dispensent pas de mesures diététiques et d'une surveillance glycémique pluriquotidienne.

2.1 La metformine (Glucophage® - Stagid®):

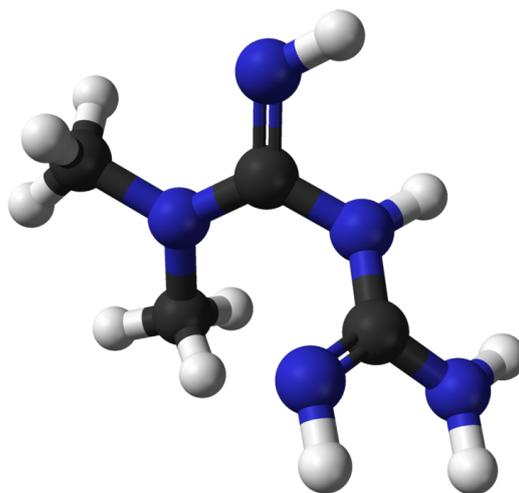


Figure 16: Molécule de Metformine (43)

La metformine est un antidiabétique oral de la famille des biguanides indiqué dans le traitement du diabète de type 2, mais aussi utilisé dans la prise en charge du syndrome des ovaires polykystiques et dans notre cas dans le diabète gestationnel.

Des trois molécules de la famille des biguanides commercialisées dans les années 1950, la metformine est la seule encore disponible sur le marché en France.

Les biguanides utilisés comme anti-hyperglycémiant sont originaires d'une plante herbacée, la galéga (*Galega officinalis*) qui est utilisée depuis plusieurs siècles en médecine traditionnelle.

Cette plante possède un alcaloïde ayant une structure guanidique. C'est à partir de cette molécule que la Metformine a été créée.

a) Mécanisme d'action;

La metformine est un biguanide ayant des effets antihyperglycémiant. Elle réduit la glycémie basale et postprandiale. Elle ne stimule pas la sécrétion d'insuline et, par conséquent, ne provoque pas d'hypoglycémie.(44)

La metformine peut agir par l'intermédiaire de trois mécanismes :

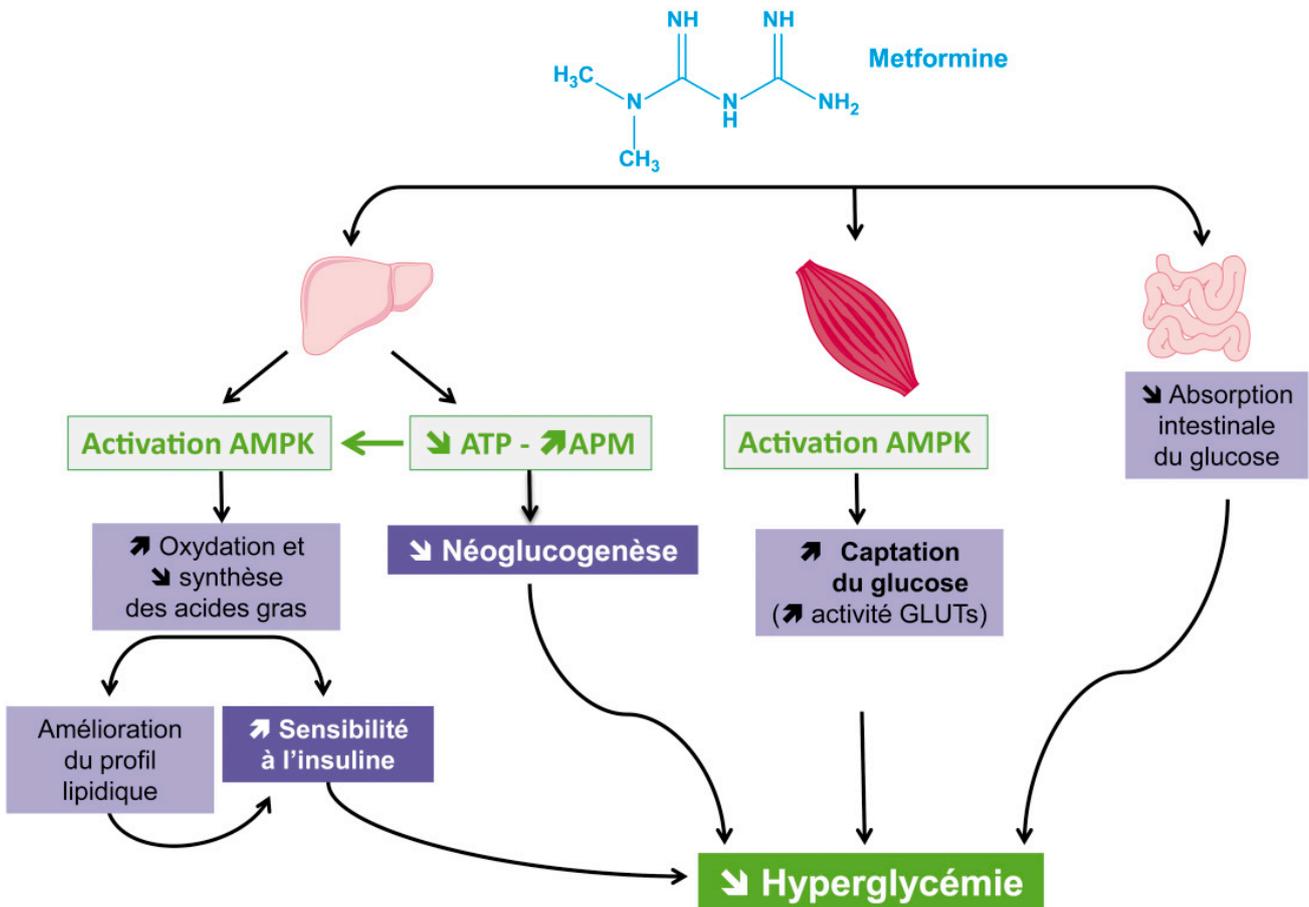


Figure 17 : Mécanisme d'action de la metformine (45)

- **Au niveau hépatique**, la cible moléculaire de la metformine est l'AMP kinase qui va s'activer. La metformine contribue à la réduction de la production hépatique de glucose par l'inhibition de la néoglucogénèse et de la glycogénolyse. Il y aura une stimulation de la synthèse intracellulaire du glycogène en ayant une action sur la glycogène-synthase, ce qui va engendrer une augmentation de la sensibilité à l'insuline. La metformine étant un composé hydrophile, elle pénètre dans les hépatocytes riches en Organic cation transporter 1 (OCT1) où elle va inhiber le complexe 1 de la chaîne respiratoire mitochondriale responsable d'une baisse de la production d'adénosine triphosphate (ATP) et d'une augmentation de la concentration en adénosine monophosphate (AMP). La glucogénèse étant une voie métabolique qui requière beaucoup d'énergie, la baisse de l'ATP dû à la Metformine va réduire la production de glucose hépatique.
- **Au niveau musculaire**, en présence de la Metformine la modification du rapport AMP/ATP dans le foie s'observe aussi dans le muscle et entraîne alors l'activation de l'AMP-activated protein kinase (AMPK), une sérinethréonine kinase qui favorise la captation du glucose par ses transporteurs GLUT 1 et 4, ainsi que son utilisation périphérique par glycolyse.
- Enfin, **au niveau intestinal** en retardant l'absorption intestinale du glucose. La Metformine module l'expression de ses transporteurs au niveau des entérocytes (diminution du Sodium/glucose cotransporter [SGLT]-1 et augmentation du GLUT2), ainsi que l'activité de l'AMPK.

Par ailleurs, la Metformine augmente la capacité de transport de tous les types de transporteurs membranaires du glucose (GLUTs) connus à ce jour.

b) Pharmacodynamie

Dans les études cliniques, l'utilisation de la metformine était associée à une stabilité pondérale ou une modeste perte de poids.

Chez l'homme, indépendamment de son action sur la glycémie, la metformine a des effets favorables sur le métabolisme lipidique. Ceci a été démontré à doses thérapeutiques au cours d'études contrôlées à moyen ou long terme : la metformine réduit le cholestérol total et le LDL-cholestérol, ainsi que les taux de triglycérides.

c) Pharmacocinétique

Absorption :

Après administration par voie orale d'un comprimé de chlorhydrate de metformine, la concentration maximale plasmatique (C_{max}) est atteinte en 2,5 heures (T_{max}) environ. La biodisponibilité absolue d'un comprimé de chlorhydrate de metformine à 500 mg ou à 850 mg est environ de 50 à 60 % chez le sujet sain. Après administration orale, la fraction non absorbée retrouvée dans les fèces a été de 20 à 30 %.

Après administration orale, l'absorption de la metformine est saturable et incomplète. Il semble que l'absorption de la metformine soit non linéaire.

Aux doses et schémas posologiques recommandés de metformine, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes en 24 à 48 heures, et restent généralement inférieures à 1 µg/mL. Dans des essais cliniques contrôlés, les concentrations plasmatiques maximales de metformine (Cmax) n'ont pas excédé 5 µg/mL, même aux posologies maximales.

L'alimentation diminue et ralentit légèrement l'absorption de la metformine. Après administration orale d'un comprimé à 850 mg, il a été observé une diminution du pic de concentration plasmatique de 40 %, une diminution de 25 % de l'AUC (aire sous la courbe) et un allongement de 35 minutes du délai nécessaire pour atteindre le pic des concentrations plasmatiques. La traduction clinique de la diminution de ces paramètres reste inconnue.

Distribution :

La liaison aux protéines plasmatiques est négligeable. La metformine diffuse dans les érythrocytes. Le pic sanguin est inférieur au pic plasmatique, et apparaît approximativement au même moment. Les érythrocytes représentent très probablement un compartiment secondaire de distribution. Le volume de distribution (Vd) moyen est compris entre 63 et 276 litres.

Biotransformation :

La metformine est excrétée dans l'urine sous forme inchangée. Aucun métabolite n'a été identifié chez l'homme.

Élimination :

La clairance rénale de la metformine est supérieure à 400 mL/min, ce qui indique une élimination par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire de la metformine. Après une administration orale, la demi-vie apparente d'élimination terminale est d'environ 6,5 heures.

En cas d'altération de la fonction rénale, la clairance rénale est réduite de manière proportionnelle à celle de la créatinine. Ce phénomène conduit à un allongement de la demi-vie d'élimination, ce qui entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de metformine.

d) Effets Indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont les troubles gastro-intestinaux tels que les nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, perte de l'appétit. Ces troubles disparaissent généralement avec la poursuite du traitement.

e) Contre-indication

- Insuffisance rénale sévère (Clairance de la créatinine < 30 ml/min) ;
- Tout type d'acidose métabolique aiguë (telle que l'acidose lactique, l'acidocétose diabétique) ;
- Pré-coma diabétique ;
- Affections aiguës susceptibles d'altérer la fonction rénale, telles que : déshydratation, infection grave, choc ;

- Insuffisance hépatocellulaire, intoxication alcoolique aigüe, alcoolisme ;
- Maladie pouvant entraîner une hypoxie tissulaire telle que : insuffisance cardiaque en décompensation, insuffisance respiratoire, infarctus du myocarde récent, choc.

f) Résultats d'études cliniques

Alors que la metformine est généralement évité pour traiter les femmes enceintes ayant un DG, de nouvelles études tendent à démontrer l'innocuité et l'efficacité de son utilisation.

C'est le cas d'une étude réalisée entre janvier 2015 et septembre 2016 dont l'objectif principal était d'évaluer les répercussions cliniques d'une approche axée sur la metformine lors de la prise en charge du DG au moyen de l'évaluation des issues de la grossesse, de l'efficacité clinique et de la satisfaction des patientes.

Pour cela ils ont mis en place un protocole où la metformine était utilisé en première intention au lieu de l'insuline.

Les résultats ont prouvé qu'il n'y avait aucune différence dans les taux de complications liées à la grossesse (travail obstrué, enfants de poids élevé pour l'âge gestationnel, admissions à l'unité de soins intensifs néonataux et hypoglycémie infantile) ainsi que sur la régulation de la glycémie entre l'utilisation de la metformine ou de l'insuline, mais qu'en revanche la metformine présente une meilleure efficacité clinique ainsi qu'une plus grande satisfaction d'utilisation de la part des patientes.(46)

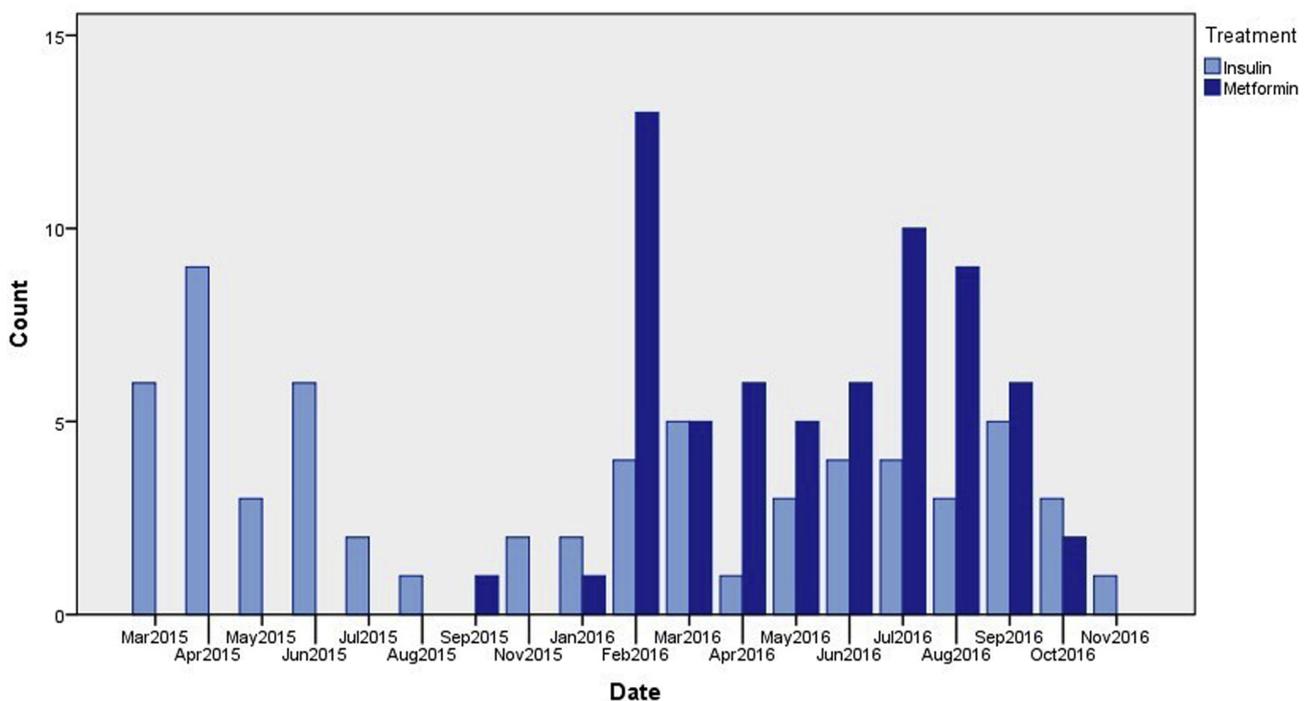


Figure 18 : Répartition du nombre de patiente qui ont choisi d'utiliser l'insuline ou la metformine pour la mise en place de leur traitement (46)

Le graphe ci-dessus montre qu'à partir de janvier 2016 lorsque le protocole d'administration de la metformine en première intention a été mis en place, c'est à dire à partir du moment où les femmes ayant un DG ont eu le choix entre suivre un traitement par insuline ou suivre un traitement par metformine, le choix d'utiliser la metformine s'est avéré beaucoup plus important tandis que le choix d'utilisation de l'insuline a diminué significativement(33% in 2015 vs 17% in 2016; p.0.003).

Une étude récente a recherché quelle était la tolérance de la metformine. L'objectif était d'évaluer les inconvénients et les effets indésirables d'un traitement par la metformine chez des patientes ayant un DG. Il a été démontré qu'il n'y avait pas d'effets indésirables graves hormis 1 patiente en hypoglycémie, et une hypoglycémie a été décelée chez 3,8% des nouveaux-nés.

Ce qui leur a permis de conclure que la metformine est un médicament cliniquement efficace et sûr pour traiter le DG.(47)

Une méta-analyse publiée le 4 novembre 2019 regroupant 41 études impliquants 7703 patientes ayant un diabète gestationnel a permis de comparer l'efficacité et la sécurité entre la prise de metformine, glibenclamide ou d'insuline. Cette méta-analyse a permis de confirmer que la metformine est un traitement efficace et sécuritaire du diabète gestationnel, avec une baisse du risque de pré-éclampsie (RR, 0.57; 95% CI, 0.45 à 0.72; P < 0:001), d'admission en unités de soins intensifs des nouveaux-nés (RR,0.75; 95% CI, 0.64 à 0.87; P < 0:001), d'hypoglycémie néonatale (RR, 0.57; 95% CI, 0.49 à 0.66; P < 0:001), et de macrosomie (RR, 0.68; 95% CI, 0.55 à 0.86; P < 0:05) comparé au groupe ayant été traité par insuline.

Pour finir, on retrouve une prise de poids plus faible chez les patientes traitées par metformine que celles traitées par glibenclamide (MD, 1.67; 95% CI, 0.26 à 3.07; P < 0:05).(48)

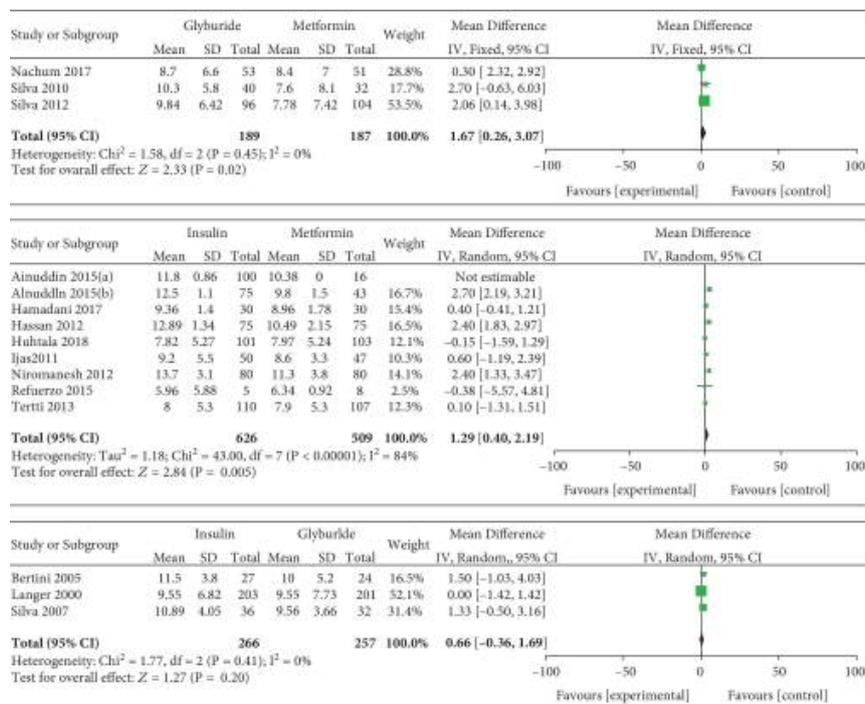


Figure 19 : Gain de poids durant la grossesse chez les femmes traitées par Glibenclamide, Insuline ou Metformine(48)

2.2 Le Glibenclamide (Daonil® - Hemi-Daonil®)

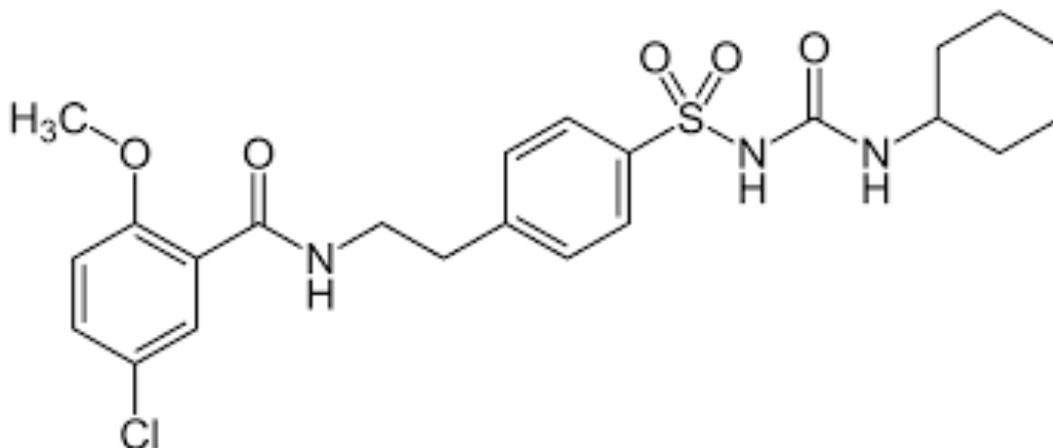


Figure 20 : Formule chimique du glibenclamide (49)

Le glibenclamide (ou glyburide) est un antidiabétique oral de la famille des sulfamides hypoglycémisants utilisé dans le traitement du diabète de type 2. Il est aussi possible de l'utiliser hors AMM dans le cas d'un diabète gestationnel.

a) Mécanisme d'action

Le glibenclamide, sulfonurée de seconde génération à demi-vie courte, stimule la sécrétion d'insuline par les cellules β du pancréas en les sensibilisant à l'action du glucose.

Le glibenclamide se lie au récepteur SUR 1 (Sulfonylurea receptor) qui se situe sur la membrane plasmique et inhibe l'efflux de potassium de la cellule β par fermeture des canaux d'efflux potassiques adénosine triphosphate (ATP)-dépendants (Kir6.2). Quatre sous-unités SUR1 s'associent à quatre sous-unités Kir6.2 pour former le pore du canal. (50)

En cas d'hyperglycémie, il y aura fermeture des canaux potassiques. En effet, le glucose est capté par les cellules β du pancréas où il subit la glycolyse accompagnée de la formation d'ATP. L'augmentation des concentrations en ATP entraîne une fermeture des canaux potassiques KATP. L'élévation de la concentration de potassium intracellulaire qui en résulte crée une dépolarisation cellulaire suffisante pour déclencher l'ouverture des canaux calciques voltage dépendants. L'influx de calcium provoqué par l'ouverture de ces canaux conduit à l'exocytose de vésicules d'insuline vers la membrane plasmique.

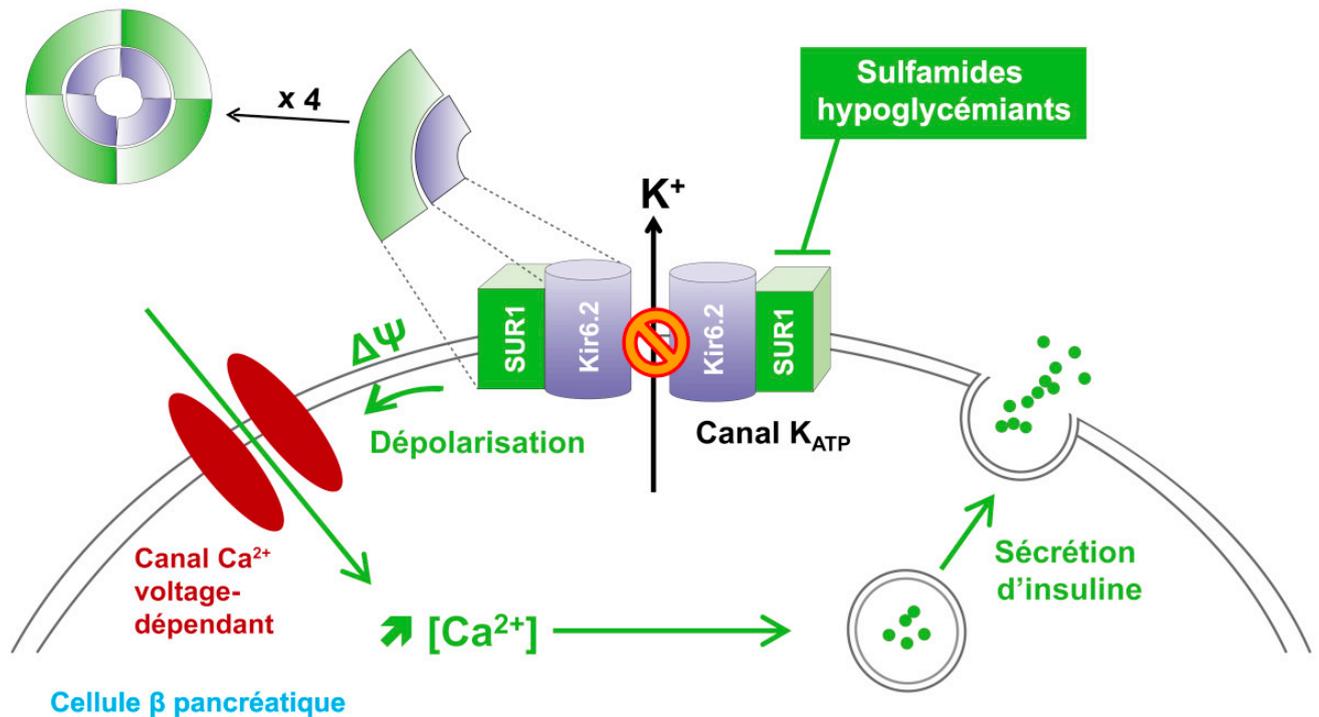


Figure 21 : Mécanisme d'action des sulfamides hypoglycémiantes(50)

La stimulation de la sécrétion d'insuline par le glibenclamide en réponse à un repas est d'une importance majeure. L'administration de glibenclamide chez les diabétiques provoque une majoration de la réponse insulinothèque post-prandiale. Les réponses post-prandiales de sécrétion d'insuline et de peptide-C continuent à être majorées après au moins 6 mois de traitement.

b) Pharmacocinétique(51)

Absorption

Après administration orale, le glibenclamide est fortement absorbé (92%). La concentration plasmatique maximale est atteinte en 2 à 6 heures. La prise d'aliments ne modifie ni la vitesse ni le taux d'absorption.

Distribution

Le glibenclamide est fortement fixé à l'albumine plasmatique (99%), ce qui peut rendre compte de certaines interactions médicamenteuses.

Biotransformation

Le glibenclamide est complètement métabolisé par le foie en 3 métabolites inactifs éliminés par voie biliaire (60%) et par voie rénale (40%). L'élimination étant complète en 45 à 72 heures.

Élimination

La demi-vie d'élimination est de 4 à 11 heures.

L'insuffisance hépatocellulaire diminue le métabolisme du glibenclamide et donc ralentit de manière importante son élimination.

L'excrétion biliaire des métabolites augmente en cas d'insuffisance rénale, de façon proportionnelle à la sévérité de l'altération rénale.

L'insuffisance rénale n'affecte pas son élimination aussi longtemps que la clairance de la créatinine reste supérieure à 30 ml/min.

c) Effets indésirables

L'effet indésirable le plus fréquent est l'hypoglycémie.

Une prise de poids, de l'ordre de 2 à 3 kg, est retrouvée lors des traitements. Cet effet secondaire ne doit pas remettre en cause l'utilisation des sulfamides chez des patients diabétiques, souvent en surpoids.

Plus rarement on peut retrouver la nausée, diarrhée, gêne gastrique, démangeaison, réaction allergique, trouble de la vision transitoire.

d) Contre-indications

Il existe des contre-indications absolues en cas :

- d'insulinopénie (diabète insulinodépendant de type 1, juvénile, acido-cétosique, précoma et coma diabétique)
- d'insuffisance rénale sévère (pour les sulfamides) ou d'insuffisance hépatocellulaire (risque de surdosage et d'hypoglycémie)
- de porphyrie hépatique (risque de déclenchement d'une crise aiguë)

Les données publiées chez les femmes enceintes étant sous glibenclamide lors du 1er trimestre ne sont pas nombreuses, cependant aucun effet de malformation n'a été retenu jusqu'à ce jour.

Lors du 2ème et du 3ème trimestre, plusieurs milliers de femmes enceintes souffrant de diabète gestationnel ont été traité par glibenclamide.

Il a été remarqué chez les nouveau-nés, des hypoglycémies néonatales et des macrosomies.

L'utilisation du glibenclamide reste possible lors du 2ème et 3ème trimestre mais uniquement après avis du spécialiste, et si le traitement doit être poursuivi jusqu'à l'accouchement la glycémie du nouveau-née sera donc surveillée.

Une étude randomisée contrôlée a comparé les résultats d'un traitement par metformine ou par glibenclamide dans le DG : chez les patientes atteignant les objectifs glycémiques (à jeun et 2 heures après le repas), il n'y avait aucune différence quant à la valeur glycémique moyenne entre les 2 molécules.

Cependant, 35% des patientes sous metformine ont dû recourir à l'insulinothérapie en raison d'objectifs glycémiques non atteints contre seulement 16% chez celles placées sous glibenclamide.(52)

3. Traitement par insuline

Lors d'un diabète gestationnel, lorsque les mesures hygiéno-diététiques ne suffisent pas à obtenir un contrôle glycémique satisfaisant, l'insuline reste alors le traitement de référence.

Un des avantages de l'insuline est, qu'en raison de son haut poids moléculaire, elle ne traverse pas la barrière placentaire, il n'y a donc potentiellement pas d'effets secondaires foetaux ou néonataux.

Cependant, bien que son efficacité soit démontrée, le traitement par insuline est contraignant, pour les patientes car requérant le plus souvent 4 injections/jour, avec la nécessité de l'intervention d'un spécialiste endocrino-diabétologue pour l'adaptation des doses et, parfois, une courte hospitalisation sera nécessaire.

Pour traiter le diabète deux types d'insulines sont disponibles en France, les **insulines dites humaine** (séquence d'acide aminée 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.

Il existe plusieurs types d'insuline;

- **Les insulines à action rapide** : elles agissent dans un délai de **30 minutes** et ont une durée d'action d'**environ 6 heures**. Elles doivent être injectées **30 minutes avant les repas**.

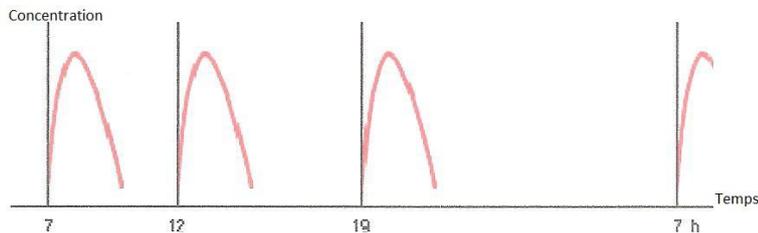


Figure 22 : Cinétique d'action des insulines rapides(53)

- **Les analogues rapides de l'insuline ou insulines ultra-rapides** : ils sont actifs **15 minutes après** l'injection et ont une durée d'action de **3 heures environ**. Ils sont injectés juste **avant le repas**.
- **Les insulines semi-lentes ou intermédiaires** : elles ont un début d'action dans les **60 minutes** et une durée d'action de **12 heures environ**.

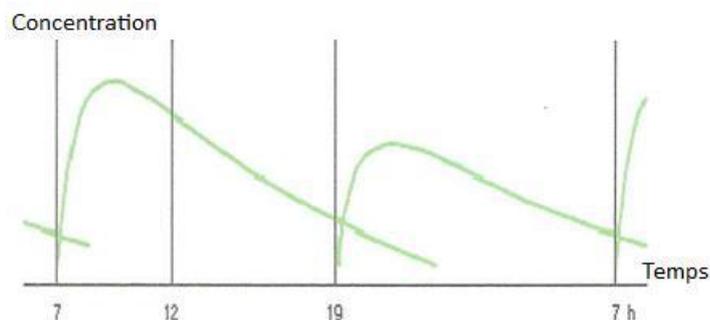


Figure 23 : Cinétique d'action des insulines de type NPH(53)

- **Les insulines retard ou prolongées** : elles ont un début d'action **dans l'heure ou dans les 2 heures** et une durée d'action de **24 heures**.
- **Les mélanges d'insuline** : ils associent dans des proportions variées des **insulines rapides** ou **ultra-rapides** à des **insulines semi-lentes**.

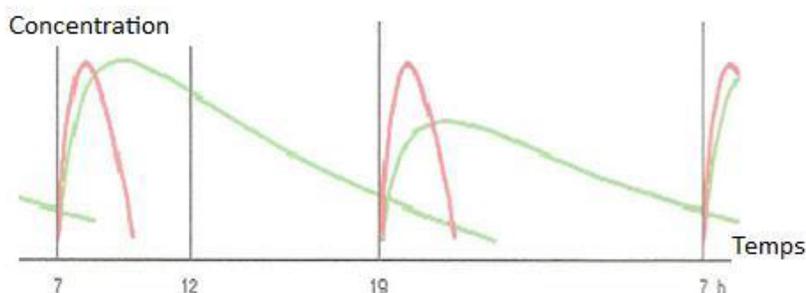


Figure 24 : Cinétique d'action des mélanges d'insuline(53)

3.1 Toutes les insulines sont-elles possible à utiliser lors d'un DG ?

A l'heure actuelle il est déconseillé d'utiliser l'insuline **glargine**, (**Lantus**®) dans le DG car le rapport bénéfice/risque n'est pas en sa faveur ainsi que l'analogue rapide **glulisine** (**Apidra**®) car aucune étude n'a été faite lors de la grossesse. (54)

Insulines ayant démontré une sécurité satisfaisante dans la grossesse

-Insulines humaines rapides : **Actrapid**®, **Regular**®

-Insulines humaines lentes : **Insulatard**®, **NPH**®

-Analogues rapides : **Novorapid**®, **Humalog**®

-Analogues lents : **Levemir**®

-L'insuline **Lantus**® est en balance (bénéfice/risque) favorable chez la patiente diabétique de type 1 enceinte, mais pas encore dans le cadre du DG (données insuffisantes)

- Insulines prémélangées : **Humuline**® 30, **Novomix**® 30/50/70, **HumalogMix**® 25/50

Lorsque les glycémies sont au-delà des objectifs thérapeutiques, le choix du schéma insulinaire dépend du moment où la glycémie est anormalement élevée.

Une glycémie à jeun trop élevée indique la nécessité d'introduire une insuline basale le soir.

Les glycémies post-prandiales anormales orientent vers un schéma comportant des injections d'insuline rapide avant le(s) repas le(s) plus hyperglycémiant(s).

Il n'y a pas de supériorité d'un schéma par rapport à un autre car l'insulinothérapie doit être adaptée «sur mesure», en fonction de l'élévation de la glycémie et, sur tout, du (des) moment(s) où cette anomalie est constatée.

Chapitre 3

Rôle du pharmacien dans la prise en charge du DG

I. Le pharmacien interlocuteur privilégié

Bien souvent le pharmacien est l'un des premiers acteurs de santé que les patients vont voir en cas de besoin, en effet il reste facilement accessible et permet de donner les premiers conseils.

1. Reconnaître les premiers symptômes

Comme pour tous les types de diabètes, les femmes enceintes ayant un diabète gestationnel peuvent être asymptomatique, cependant chez certaines d'entre elles, les symptômes suivants peuvent apparaître :

- Miction abondante
- Fatigue Inhabituelle
- Soif intense
- Perte ou prise de poids très rapide
- Transpiration ;
- Pâleur
- Fringale
- Tremblements
- Troubles de la vision
- Palpitations
- Sensations de picotements autour de la bouche
- Sensation de froid

2. Les conseils

En cas de doute il sera toujours recommandé d'envoyer le patient consulter un médecin pour une prise en charge par un spécialiste.

Cependant, le pharmacien joue un rôle important, il se doit d'informer les patientes des recommandations hygiéno-diététiques nécessaires.

2.1 Pratique Sportive

Une étude rétrospective publiée en 2015 a été menée sur une cohorte de 268 femmes enceintes ou ayant accouché. L'objectif était de déterminer les effets de l'activité physique adaptée et sportive, effectuée avant et pendant la grossesse, sur le développement du diabète gestationnel.(55)

Il a été conclu une diminution significative des pratiques d'activités physiques et sportives durant le 1er et le 2ème trimestre de grossesse.

Cette étude n'a pas retrouvé des résultats significatifs concernant l'effet protecteur de la pratique d'une activité physique pour prévenir d'un éventuel diabète gestationnel, même s'il a été prouvé que l'activité physique induit une amélioration de la sensibilité à l'insuline, une meilleure tolérance au glucose, retarde et diminue le besoin en insuline.

Cependant elle montre que le DG n'est pas un facteur limitant à la pratique sportive et que 73,7% des femmes voudraient se voir proposer des activités physiques adaptées à la grossesse.

De plus, des recommandations internationales ont été émises concernant la pratique physique durant la grossesse pour pouvoir tirer au maximum des bénéfices d'une pratique sportive sur la santé physique et mentale des femmes enceintes.

Ainsi il est recommandé durant la grossesse de pratiquer une activité physique aérobie (marche, vélo) durant **30 minutes**, **3 fois par semaine** à une intensité de 60 à 90% de l'activité cardiaque maximale.(56)

Il a été démontré qu'environ 60% des femmes enceintes étaient inactives durant leur grossesse ce qui favorise des complications pré-natales comme un gain de poids excessif, une fatigue augmentée.

Il reste donc important de promouvoir un comportement actif avec la proposition d'une activité sportive adaptée et encadrée par un professionnel qualifié.

a) Est-il risqué de pratiquer une activité sportive durant la grossesse ?

Les données actuelles suggèrent une proportion très faible (<1%) d'événements indésirables qui sont directement liés à l'AP chez les femmes enceintes.

Il y aurait moins d'un événement indésirable grave pour 5000 heures d'exercice physique. L'unique effet indésirable majeur qui a été rapporté après une AP concernait les contractions utérines.

Les risques liés à l'AP durant la grossesse sont donc très peu fréquents et de faible gravité, ce qui permet donc d'encourager la pratique d'une AP adaptée pendant la grossesse.(57)

b) Quels sports peut-on pratiquer enceinte?



Image 4 : Représentation d'une femme enceinte pratiquant de la natation (58)

Le pharmacien pourra ainsi conseiller la pratique d'un sport doux à intensité modérée adapté à la femme enceinte tels que les sports dit aérobie qui améliorent la capacité d'oxygénation et les échanges de la mère avec son bébé comme(59):

- la natation qui est un sport qui fait travailler les grandes chaînes musculaires et qui peut être pratiqué jusqu'à terme
- le vélo sur un sol plat

Mais aussi d'autres activités sont possibles en respectant bien le principe de limitation d'intensité, fréquence et durée:

- le yoga adapté à la grossesse avec des exercices respiratoires et posturaux adaptés comme le yoga prénatal (cf annexe 1).
- le jogging sur terrain souple uniquement jusqu'au 5ème mois
- le tennis dont la pratique en double est possible jusqu'au 5ème mois
- le golf jusqu'au 6ème mois

c) Quel sport est contre-indiqué durant toute la grossesse?

Le sport totalement contre-indiqué durant toute la période de grossesse est la plongée sous-marine car expose à un risque de fausse couche spontanée, de malformations foetales : cardiaque, aortique et des membres.

Les autres sports sont soit contre-indiqué à partir d'un certain moment déterminé durant la grossesse ou à une certaine intensité.

d) Le sport en post-partum

Il est conseillé d'attendre un délai de huit à dix semaines à respecter avant de reprendre progressivement une activité physique douce.

e) Les informations indispensables en cours de grossesse pour une pratique sans risque

- L'apparition de tout symptôme tels que la métrorragies, dyspnée, contractions utérines, céphalées, vertiges, retard de croissance intra-utérin, perte de liquide amniotique doit imposer l'arrêt de la pratique sportive et un avis médical.
- Bien s'hydrater, avoir un apport énergétique adapté dès la 13ème SA, toujours avoir un échauffement progressif en début de séance, pas d'exercice en décubitus dorsal à partir du 4ème mois de grossesse pour éviter tout risque de compression de la veine cave inférieure, et pas d'exercice en altitude au-delà de 1800m.
- Il faut pratiquer à une fréquence, une intensité et une durée adaptée à la grossesse.(59)

2.2 L'alimentation

Concernant l'alimentation, la thérapie nutritionnelle est un incontournable du traitement chez les patientes ayant un diabète gestationnel.

a) Accompagnement nutritionnel chez la femme en surpoids/obèse

Aux Etats-unis des essais cliniques sur des petits effectifs ont montré qu'il est possible de limiter la prise pondérale des femmes enceintes par une intervention nutritionnelle.

Dodd et al. ont conduit une étude randomisée pour examiner l'impact d'un suivi nutritionnel sur la survenue des complications gestationnelles de l'excès pondéral.(60)

L'étude a inclus 2152 femmes en surpoids ou obèse enceintes entre la 10ème et la 20ème SA. 1075 femmes ont eu droit à un accompagnement avec un diététicien où un plan alimentaire et des activités physiques personnalisés ont été mis en place.

Les conseils étaient conformes aux recommandations nutritionnelles australiennes mettant en avant une alimentation équilibrée (2 fruits/j, 3 légumes/j, 3 produits laitiers/j, consommation suffisante de fibres...). Les sujets du groupe témoin (n = 1 067) étaient suivis de façon habituelle sans accompagnement nutritionnel.

Il en a été conclu avec cette étude qu'il n'y avait pas de différence significative entre les groupes concernant l'incidence du diabète gestationnel qui a touché 14% des femmes du groupe intervention et 11% du groupe témoin.

Un effet positif est constaté sur la diminution du risque de macrosomie défini par un poids de naissance supérieur à 4kg, 15% des nouveau-nés dans le groupe intervention contre 19% dans le groupe témoin.

Cependant, des reproches ont été faites à cette étude sur l'intervention nutritionnelle qui n'a pas été assez ambitieuse et que les auteurs auraient dû mettre en place un suivi plus intensif dans le groupe « intervention », ainsi que sur le fait que l'étude n'a pas mis assez l'accent sur la pratique d'activité physique au cours de la grossesse.

Peut-être, qu'une prescription précise d'exercices physiques aurait aidé à lutter contre l'insulinorésistance et donc à la survenue d'un diabète gestationnel et d'une macrosomie foetale ?

b) Prise de poids recommandés

Le Pharmacien pourra indiquer à la patiente la prise de poids recommandé selon les guidelines révisés de l'institut de médecine en 2009 qui dépend de leur IMC initial (42):

- IMC < 18.5 kg/m²: prise pondérale recommandée de 12.5-18 kg
- IMC 18.5-24.9 kg/m²: prise pondérale recommandée de 11.5-16 kg
- IMC 25-29.9 kg/m²: prise pondérale recommandée de 7-11.5 kg
- IMC ≥ 30 kg/m²: prise pondérale recommandée de 5- 9 kg

c) La pyramide alimentaire

Il faudra discuter avec la patiente de ses habitudes alimentaires.

Lui présenter et lui expliquer **la pyramide alimentaire** qui est un outil de référence utilisé pour avoir une alimentation la plus équilibrée possible.

En effet, elle hiérarchise des familles alimentaires permettant d'affiner les choix au sein de chaque famille en distinguant les aliments à favoriser, ceux qui sont tolérés et ceux qui sont à consommer occasionnellement.

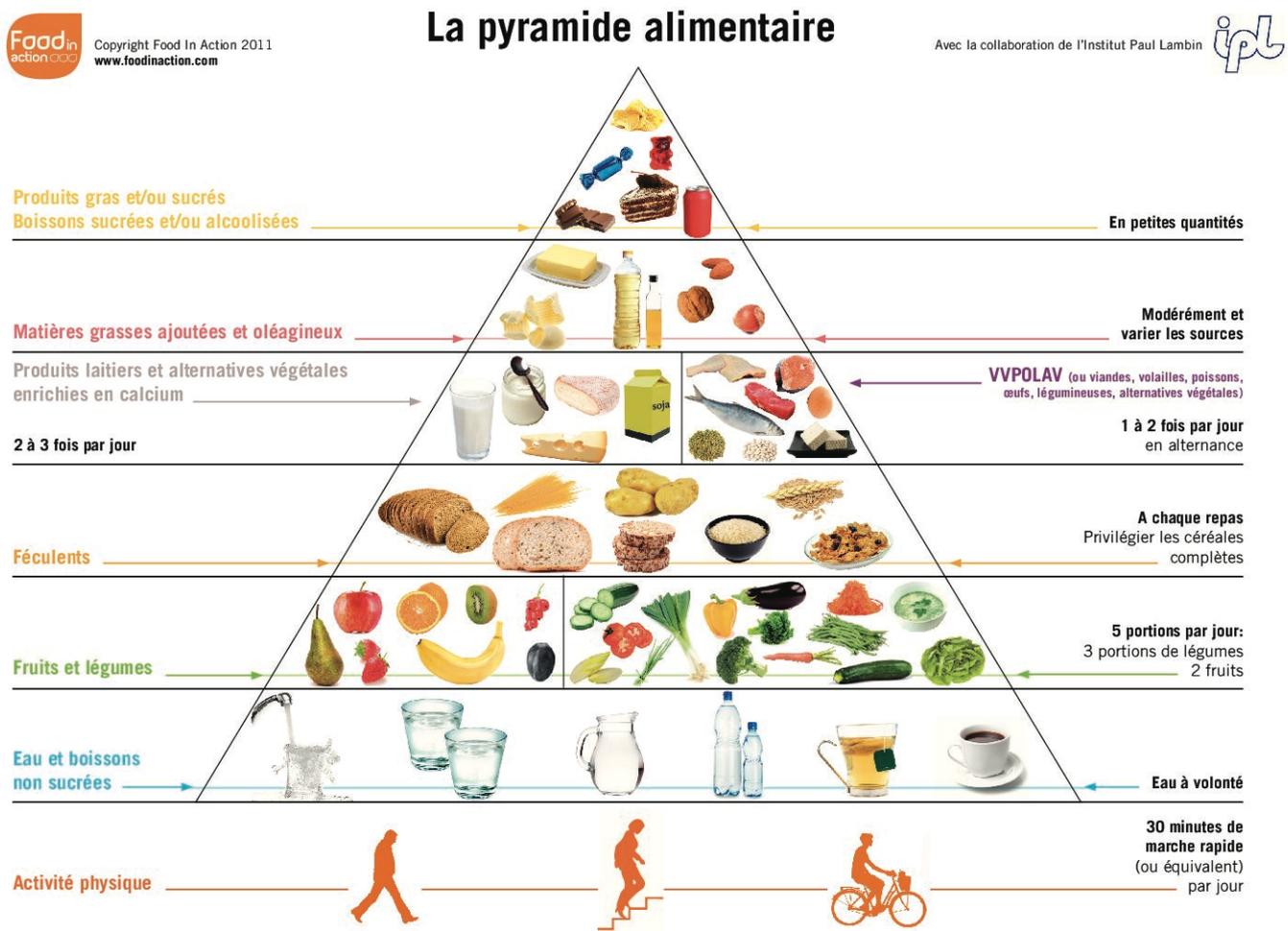


Figure 25 : Pyramide alimentaire (61)

4 Niveaux sont à distinguer au sein de cette pyramide alimentaire ;

Niveau 1 : Aliments à Favoriser

- Légumes frais ou surgelés non préparés
- Céréales complètes peu salées et/ou sucrées,
- Alternatives végétales avec suffisamment de protéines, peu grasses et peu salées

- Etc.

A noter que l'OMS recommande entre 400 et 800 gr par jour de fruits et légumes. Selon les spécialistes, la surface des légumes dans une assiette devrait concerner 2/3 à 1/2 de l'assiette et en ce qui concerne les féculents 1/4 à 1/3 de l'assiette.

Niveau 2 : Aliments à tolérés

Ils sont à consommer avec modération mais gardent leur place au niveau nutritionnel.

Exemples ;

- Laitages entiers
- Smoothies
- Légumes préparés avec ajout de matière grasse.

Niveau 3 : Aliments à consommer faiblement

Il ne faut pas en interdire la consommation mais simplement en consommer occasionnellement.

Exemples ;

- eaux riches en sodium,
- compotes de fruits,
- croquettes de pomme de terre,
- yaourts à la crème,
- poissons fumés,
- beurre...

Niveau 4 : Aliments peu recommandables

Pour finir, la pointe de la pyramide regroupe les aliments ne faisant pas parti des autres familles, peu recommandables, qui ne sont pas nécessaires à l'équilibre alimentaire, et dont on pourrait se passer de consommer. Il faudrait en consommer à raison de 0 à 3 portions par semaine.

Exemples ;

- Chocolats, soda, gâteaux
- Les charcuteries
- Etc

En marge de la pyramide, on peut conseiller :

- aromates et/ou épices à chaque repas ;
- jusqu'à 2 carrés de chocolat noir (15- 20 g) par jour, si possible avec une teneur en cacao supérieure à 80 % ;
- un complément multivitaminique et minéral (MVM) quotidien qui apporte 50 à 100 % des apports conseillés.

On peut en conclure qu'il faut encourager à :

- un régime hypoglycémique c'est à dire préférer les aliments à faible index glycémique qui font donc peu monter la glycémie.
- Fractionner les repas pour répartir la prise des glucides durant la journée avec 3 repas et 2 collations.
- Préférer les fibres car elles ralentissent l'absorption des glucides et diminuent donc le pic d'hyperglycémie post-prandiale.
- Calculer la ration calorique adaptée à chaque femme selon son IMC

d) L'allaitement



Image 5 : Allaitement Maternel (62)

La composition du lait maternel varie pendant l'allaitement pour s'adapter aux besoins du bébé.

Pour les femmes ayant un DG ou non il est recommandé selon l'OMS d'allaiter minimum 6 mois et jusque 2 ans si possible.

3. Où se référer ?

3.1 Le CRAT

Le CRAT (Centre de Référence sur les Agents Tératogènes) est une structure publique qui a été créé en 1975 rattachée au pôle de périnatalité de l'hôpital Armand-Trousseau de Paris , qui est financée par l'ANSM et l'AP-HP et qui a pour mission principale d'informer les professionnels de santé et le public sur les effets tératogènes possible de certains médicaments, vaccins, radiations et dépendance durant la grossesse et l'allaitement (63).

Il est facilement accessible via son site www.lecrat.fr.

II. La pratique du geste

1. Auto-surveillance glycémique(ASG)

Une étude prospective a été faite chez les femmes enceintes avec une épreuve de charge en glucose de 50g entre la 24ème et la 28ème semaine de grossesse.

Les femmes ont subi une HGPO (résultats en aveugle) au jour 1, suivie de 7 jours d'ASG (4 mesures quotidiennes: à jeun et 2 h après les repas) sans modifier leur régime alimentaire ni leur mode de vie. Le DG (HGPO.) a été diagnostiqué selon les critères de l'Association Internationale des Groupes d'Etude sur le Diabète et la Grossesse, tandis que l'hyperglycémie de grossesse (ASG.) était définie par >4/7 valeurs de glucose, >5,3 à jeun ou >6,7 mmol/L 2 h après les repas pour tout repas de la journée. Une prise en charge équivalente a été fournie aux femmes atteintes de DG et/ou d'hyperglycémie liée à la grossesse.(64)

Il en a été conclu que plus de la moitié des femmes avec une HGPO positive étaient normoglycémiques au quotidien, tandis que 11,7% des femmes avec une HGPO négative présentaient une hyperglycémie de grossesse. L'HGPO. et/ou l'ASG. étaient également associées à de plus grandes complications néonatales. Cette étude suggère que, parallèlement à l'HGPO, l'ASG pourrait améliorer les soins prodigués aux femmes enceintes.

Lors d'un diabète gestationnel nous avons vu qu'il était important de suivre son évolution, c'est pourquoi le médecin ou la sage-femme peut décider de mettre en place une auto-surveillance glycémique de 4 à 6 fois par jour selon les cas. (au moins une fois à jeun et deux heures après les repas).

Cependant, une étude récente menée par Sophie Bussière-Côté & al. a conclu que deux mesures capillaires quotidiennes génèrent des valeurs moyennes sur 14 jours semblable aux femmes qui font une auto-surveillance capillaire 4 jours par jour, ce qui peut donc diminuer les inconvénients et les coûts d'une auto-surveillance.(65)

2. Matériel de la patiente ayant un DG

La femme enceinte ayant un diabète gestationnel qui devra faire son ASG va se retrouver avec la prescription de matériel totalement inconnu pour elle. Le pharmacien devra donc la rassurer et lui expliquer l'utilisation du matériel pour une bonne observance.

2.1 Le lecteur glycémique

L'appareil doit répondre à la nouvelle norme EN ISO 15197:2015 afin d'associer efficacité, fiabilité et facilité d'utilisation. Il va permettre à la femme enceinte ayant un DG de contrôler plusieurs fois par jour sa glycémie capillaire.

La méthode la plus utilisée pour déterminer la glycémie est l'électrochimie, 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 90° ou autres détergents qui pourraient interférer avec les mesures.

2.2 Les bandelettes réactives

La bandelette est un dispositif à usage unique spécifique à un lecteur glycémie. Après ouverture du flacon les bandelettes devront être utilisées dans les 3 mois qui suivent.

2.3 Le stylo auto piqueur

C'est un stylo qui va permettre d'obtenir une goutte de sang rapidement. Il peut être à lancette rechargeable ou à usage unique avec lancette intégrée. Il est important d'informer les patientes sur le fait que la lancette est stérile qu'à la première utilisation, il faudra donc les jeter après chaque utilisation.

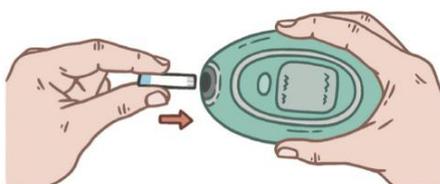
3. Comment faire son prélèvement capillaire?

UN PRÉLÈVEMENT CAPILLAIRE RÉUSSI ET SANS DOULEUR

- 1** se **laver les mains** avec eau + savon sans antiseptique et bien les **sécher**



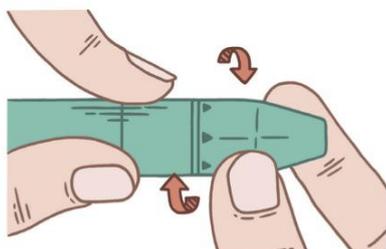
- 2** **introduire la bandelette** dans le lecteur



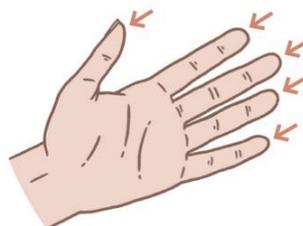
- 3** **changer la lancette** de l'autopiqueur ou **changer d'autopiqueur à usage unique** à chaque prélèvement capillaire



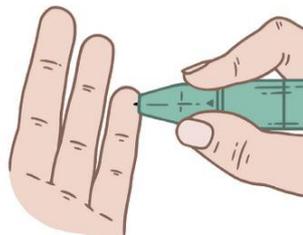
- 4** **régler la profondeur** de l'autopiqueur



- 5** **varier les points de ponction** *tous les doigts peuvent être utilisés**



- 6** **piquer le doigt** sur la face externe *éviter le centre de la pulpe du doigt*



- 7** **masser délicatement** le doigt piqué si la circulation sanguine est difficile



- 8** **prélever la goutte de sang** et **lire la glycémie** sur le lecteur



Crédit photo : © Marie Ducom

Figure 26 : Prélèvement capillaire (66)

4. Le carnet de suivi

Le pharmacien devra fournir lors de la délivrance du traitement et du lecteur glycémique, le carnet de suivi pour que la patiente puisse écrire elle-même ses résultats d'auto surveillance glycémique.

Après y avoir bien indiqué les dates, et l'objectif glycémique on pourra conseiller à la patiente d'inscrire en rouge les résultats d'auto-glycémie supérieur à l'objectif fixé par le médecin et en vert les objectifs inférieurs ou égal à l'objectif pour ainsi faciliter la lecture des données par le médecin.

Semaine du : _____ **Objectif glycémique :** _____

Semaine d'aménorrhée : _____ Avant le repas : _____

Poids : _____ Après le repas : _____

MON CARNET
 D'AUTOSURVEILLANCE GLYCÉMIQUE

	Matin			Midi			Soirée				Événements exceptionnels (hypoglycémies mineures et sévères avec leurs causes, si vous les retrouvez / repas inhabituels / activités physiques / maladies)	Mon poids
	Glycémie au réveil	Insuline du petit déjeuner	Glycémie après le petit déjeuner	Glycémie avant le déjeuner	Insuline du déjeuner	Glycémie après le déjeuner	Glycémie avant le dîner	Insuline du dîner	Glycémie après le dîner	Insuline au coucher		
LUNDI												
MARDI												
MERCREDI												
JEUDI												
VENDREDI												
SAMEDI												
DIMANCHE												
MOYENNE												

24 25

Image 6 : Page de suivi de carnet d'auto-surveillance glycémique(67)

5. L'injection d'insuline

Si malgré les règles hygiéno-diététiques la glycémie n'atteint pas les objectifs demandés, la mise en place d'une insulinothérapie sera possible selon les situations.

La femme enceinte diabétique peut s'injecter de l'insuline en sous-cutanée à l'aide d'un stylo injecteur, d'une seringue et parfois une pompe à insuline peut être utiliser.

5.1 Conservation de l'insuline

	Température ambiante entre 18° et 25°	Réfrigérateur entre 2° et 10°
Fiole ou stylo insuline en réserve	Non autorisée	Stable jusqu'à la date d'expiration
Fiole d'insuline en cours d'utilisation	1 mois	1 mois
Stylo en cours d'utilisation	1 mois (sauf le Levemir qui se conserve 42 jours à température ambiante)	1 mois
Seringue préparé en avance	Non autorisée	Le moins longtemps possible

Il faut conseiller à la patiente de:

- Ne pas congeler ni exposer l'insuline directement à toute sorte de chaleur.
- Toujours inscrire la date où l'on doit changer la fiole ou la cartouche du stylo.
- Toujours vérifier la couleur et l'aspect de l'insuline , la date d'expiration , car il ne faut pas l'utiliser si il y a présence de grumeaux, de particules adhérant à la paroi, ou couleur non uniforme après mélange.

5.2 Comment faire ses injections d'insulinothérapie?

a) Le stylo injecteur



Image 7 : stylo injecteur à insuline (68)

Le stylo injecteur est un gros stylo, il faut insérer une cartouche d'insuline dans le stylo et l'utiliser en vérifiant toujours que la date d'expiration est bonne. Une courte aiguille est fixée au bout du stylo, et un revêtement spécial sur l'aiguille permet que l'injection soit peu douloureuse.

Préparation du matériel ;

1. Préparer le matériel; Stylo injecteur et sa cartouche d'insuline, aiguille, alcool, compresse sèche.
2. Se laver les mains à l'eau savonneuse. Bien rincer et assécher.
3. Vérifier que l'insuline a un aspect normal et la quantité restante. Il faut conserver à température ambiante le stylo injecteur après utilisation.
4. Désinfecter l'embout de la cartouche avec la compresse d'alcool et laisser sécher.
5. Insérer et visser fermement une nouvelle aiguille lors de chaque injection
6. Se débarrasser de l'aiguille dans le contenant adapté.

Sélection de la dose d'insuline ;

1. L'insuline trouble doit être mélangée en agitant (pas fortement pour ne pas abîmer l'insuline) le stylo de haut en bas, une dizaine de fois pour que la bille se trouvant à l'intérieur de la cartouche se déplace et ainsi permettre un bon mélange.
2. Tourner le sélecteur de dose du stylo jusqu'à 1 ou 2 et mettre l'aiguille vers le haut et pousser le bouton d'injection, si l'écoulement est bon quelques gouttes d'insuline doivent apparaître au bout de l'aiguille, sinon il faut répéter ce test.
3. Une fois la vérification faite, sélectionner la dose en tournant le bouton jusqu'au nombre d'unités d'insuline prescrites.

4. Si la dose d'insuline est supérieure à 50 unités il faudra conseiller de fractionner la dose en 2 parties égales et de piquer à 2,5cm de distance dans la région d'injection choisie.

Application (cf annexe 4) ;

1. Nettoyer la peau à l'eau savonneuse, bien sécher , ou utiliser une compresse d'alcool.
2. Pincer la peau si besoin, injecter perpendiculairement à la peau, attendre 10 secondes et retirer.
3. Appuyer sur la peau avec une compresse sèche
4. Enlever l'aiguille souillée en dévissant avec le gros capuchon et la déposer dans le contenant adapté.
5. Inscrire le type d'insuline, le nombre d'unités et la région d'injection dans le carnet de suivi.

b) Seringue à insuline

La seringue à insuline possède une aiguille très fine dont le revêtement spécial permet une injection peu douloureuse comme dans le cas du stylo injectable.

Préparation du matériel :

1. Préparer le matériel ; seringue, fiole d'insuline, compresse d'alcool;
2. Se laver les mains à l'eau savonneuse, bien sécher par la suite.
3. Vérifier l'aspect de l'insuline



Préparation d'une insuline :

1. Retourner et rouler entre ses mains 10 fois la fiole pour bien mélanger et homogénéiser l'insuline trouble.
2. Désinfecter le dessus de la fiole avec une compresse d'alcool
3. Tirer sur le piston de la seringue pour aspirer l'équivalent du volume d'air de la quantité d'insuline voulu.
4. Pour éviter toute formation d'air il faut garder la fiole droite et piquer avec l'aiguille dans le point de caoutchouc et injecter l'air de la seringue sans que l'aiguille ne touche l'insuline.

5. Puis retourner la fiole avec la seringue, la seringue se trouvant dans l'insuline, tirer sur le piston pour aspirer le nombre d'unités d'insuline à injecter.

6. Vérifier qu'il n'y a pas de présence de bulle d'air dans la seringue, s'il y a présence dans ce cas donner des petits coups sec avec le doigt sur la seringue jusqu'à faire monter vers le haut les bulles puis pousser légèrement le piston pour faire disparaître les bulles.

7. Redéposer la fiole sur la table et retirer l'aiguille.



c) Pompe à insuline

La pompe à insuline est indiquée chez certaines femmes ayant un diabète gestationnel, mais notamment celles atteintes d'un diabète de type 1.

Munie d'un micro-ordinateur la pompe à insuline permet l'administration de l'insuline en continue par fraction de 1/10^e d'unité.

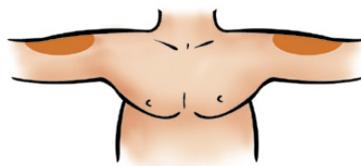
Elle possède également un réservoir d'insuline reliée à un tube en plastique muni d'une canule en téflon que l'on doit insérer sous la peau avec une aiguille.

Des bolus peuvent être injectés selon les besoins du patient.

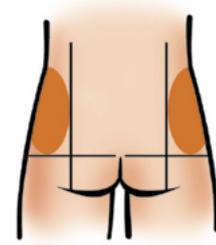


Il existe plusieurs régions d'injection de l'insuline via cette pompe:

- L'abdomen, qui n'est pas contre-indiquée chez la femme enceinte tant que la peau peut être pincée, en utilisant une aiguille de plus de 6mm, mais on préférera utiliser une autre région si possible.
- Les cuisses, en utilisant uniquement le dessus et le côté externe des cuisses. La zone d'injection peut être mesurée en mettant une main au-dessus du genou et une main en dessous de l'aîne.
- Les bras, en utilisant uniquement la partie latérale ou arrière et en n'utilisant pas l'intérieur des bras.



- Les fesses, en utilisant la région supéro-externe.



2.3 Vitesse d'absorption selon la région d'injection

Région d'injection	Vitesse d'absorption
Abdomen	Rapide
Bras	Moyennement rapide
Cuisses	Lente
Derrière (fesses)	Très lente

6. Devenir des consommables

Le pharmacien aura aussi pour rôle d'expliquer à la patiente ce qu'elle doit faire de ses consommables liés à son ASG ou à l'injection d'insuline.

Les lancettes, bandelettes et aiguilles sont des Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux(DASRI) et par conséquent ne peuvent pas être assimilés aux ordures ménagères et donc détruit pas cette filière.

C'est pourquoi 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(69).

• DASTRI

DASTRI est un éco-organisme national créé le 30 décembre 2012 agréé par l'état français et financé par les industries de santé qui collecte et traite les déchets d'activités de soins à risques infectieux des patients qui ont un auto-traitement(le diabète représente la part la plus importante) et des patients utilisant des auto test de diagnostic des maladies infectieuses transmissibles (par exemple le VIH).

3 missions sont données à DASTRI:

- Fabriquer et distribuer les boîtes DASTRI jaune à couvercle vert
- Collecter et traiter les DASRI
- Assurer l'information, la communication et la sensibilisation des acteurs de la filière pour un bon fonctionnement.



Image 8 : Contenant a aiguille DASRI (70)

La filière des déchets d'activité de soins à risques infectieux concernent;

- Les matériels piquants ou coupants qu'ils aient été mis en contact direct ou non avec un produit biologique.
- Tout objet contenant ou ayant été souillé par du sang ou tout liquide biologique (liquide pleural, synovial etc)
- Certains déchets de laboratoire comme les milieux de culture
- Et dans notre cas , tout petit matériel de soins évocateur d'une activité de soins comme les seringues, tubulures, sondes, etc.

Les produits à déposer dans les boîtes à aiguilles (boîte jaune) sont les suivant:



Image 9 : Les différentes catégories de PCT (71)

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 a l'obligation de donner gratuitement aux patients ayant besoin, une boîte jaune à aiguille pour y déposer les seringues, et de les récupérer une fois que le patient le dépose en pharmacie.

En vertu du décret n° 2010-1263 du 22 octobre 2010 (décret boîte) relatif à l'élimination des déchets d'activités de soins à risques infectieux produits par les patients en auto-traitement les pharmacies ne peuvent refuser la reprise de seringues usagées issues des PAT excepté si elles sont conditionnées dans un contenant non-normé (exemple : bouteille en plastique) .

Les pharmaciens qui ne se soumettent 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).

Conclusion

Pour conclure, le diabète gestationnel est un problème de santé publique , il a presque doublé entre 2009 et 2015 et est une maladie de plus en plus fréquente de la grossesse. L'augmentation de sa prévalence reste inscrite dans un contexte d'épidémie d'obésité et de diabète de type 2.

Depuis le consensus de décembre 2010 le dépistage concerne uniquement les femmes ayant un ou des facteurs de risque suivant:

- * IMC supérieur à 25
- * Age supérieur à 35ans
- * Antécédent personnel de diabète gestationnel
- * Antécédent personnel d'enfant macrosome
- * Antécédent familial de diabète au premier degré(parents, frère et soeur)

Le diabète gestationnel est à prendre très au sérieux dans sa prise en charge pour éviter un maximum les complications materno-foetales à court et à long terme comme la macrosomie chez le nouveau-né, le développement d'un diabète de type 2 chez la mère et l'enfant, l'obésité dans l'enfance, la récurrence d'un diabète gestationnel lors des grossesses qui suivent, la césarienne lors de l'accouchement etc.

Les dernières études montrent l'importance d'une bonne prise en charge lors de la grossesse, et d'un bon suivi post-partum pour éviter toutes ces complications.

Le rôle du pharmacien s'intègre parfaitement dans cette boucle pluridisciplinaire de prise en charge, étant au contact direct de ces patientes il les conseillera sur les bonnes règles hygiéno-diététiques à adopter comme la pratique d'un sport adapté à la femme enceinte, une alimentation variée et équilibrée, il les informera sur les risques éventuels d'un DG et l'intérêt d'une bonne observance de leur traitement et les aidera au mieux dans leur prise en charge que ce soit au niveau de la prévention, mais aussi de la mise en place de leur traitement par insulinothérapie ou avec l'utilisation des antidiabétiques oraux comme la metformine et le glibenclamide qui sont de plus en plus utilisés.

ANNEXES

Annexe 1:

10 YOGA BASICS
.....for pregnancy.....
(EVEN IF YOU'VE NEVER DONE YOGA)

Please enjoy this practice by omitting any poses that cause discomfort. All bodies are different, so it is best to practice these poses under the guidance of a fully qualified prenatal yoga teacher.

stretch and glow

1 2
3 4
5 6
7 8
9 10

stretch and glow

FOR FREE PRENATAL YOGA ONLINE VISIT
www.stretchandglow.com.au

Annexe 2:

Types d'insulines

Le tableau 1 identifie 6 familles d'insulines. Il les définit en fonction de leur aspect et de leur durée d'action.

Tableau 1. Description des différents types d'insulines

Types d'insulines	Aspect	Début d'action	Pic d'action	Durée d'action
1. Action très rapide Humalog (lispro) NovoRapid (aspart) Apidra (glulisine)	Clair	10 à 15 minutes	1 à 1,5 heure	3 à 5 heures
2. Action rapide Humulin R Novolin ge Toronto	Clair	30 minutes	2 à 3 heures	6,5 heures
3. Action intermédiaire Humulin N Novolin ge NPH	Trouble	1 à 3 heures	5 à 8 heures	Jusqu'à 18 heures
4. Action prolongée Levemir (détémir) Lantus (glargine)	Clair	90 minutes	Aucun	16 à 24 heures 24 heures
5. Action très rapide et intermédiaire prémélangées Humalog Mix25 ¹ Humalog Mix50 ² NovoMix 30 ³	Trouble	10 à 15 minutes	Deux pics Précoce : 1 à 1,5 heure Tardif : 5 à 8 heures	Jusqu'à 18 heures
6. Action rapide et intermédiaire prémélangées Novolin ge 30/70*, 40/60* et 50/50* Humulin 30/70*	Trouble	30 minutes	Deux pics Précoce : 2 à 3 heures Tardif : 5 à 8 heures	Jusqu'à 18 heures

N. B. : Ces valeurs sont utilisées à titre indicatif et sont sujettes à une grande variabilité selon les individus.

¹ Humalog Mix25 est un mélange de 25 % d'insuline lispro (insuline à action très rapide) et de 75 % d'insuline lispro protamine (insuline à action intermédiaire).

² Humalog Mix50 est un mélange de 50 % d'insuline lispro (insuline à action très rapide) et de 50 % d'insuline lispro protamine (insuline à action intermédiaire).

³ NovoMix 30 est un mélange de 30 % d'insuline aspart (insuline à action très rapide) et 70 % de cristaux d'insuline aspart protamine (insuline à action intermédiaire).

* Le premier chiffre correspond au pourcentage d'insuline à action rapide et le deuxième, au pourcentage d'insuline à action intermédiaire de type NPH.

Annexe 3 : Injection stylo à insuline

1. Choisir la région d'injection selon le type d'insuline prescrite.

2. Nettoyer la peau à l'eau savonneuse , bien rincer, assécher ou encore utiliser une compresse d'alcool lorsque vous êtes à l'extérieur de la maison.



3. Pincer légèrement la peau et l'index (pour décoller la partie sous-cutanée du muscle, située juste en dessous). Si l'aiguille fait 6mm ou moins alors il n'y a pas besoin de pincer la peau.



4. Tenir le stylo avec un angle de 90° et insérer l'aiguille dans la peau dans toute sa longueur.



5. Pousser doucement sur le bouton du stylo pour injecter la dose. Relâcher la peau et laisser l'aiguille en place 10 secondes avant de le retirer.

6. Retirer l'aiguille et appuyer doucement sur la peau au point d'injection avec une compresse sèche pendant 1 minute.

7. Dévisser l'aiguille du stylo et la jeter dans le contenant DASRI.



8. Inscrire le type d'insuline injectée, le nombre d'unité et la région d'injection dans le carnet de suivi.

Annexe 4 : Injection seringue à insuline

1. Nettoyer la peau à l'eau savonneuse, bien sécher.



2. Pincer légèrement la peau entre le pouce et l'index



3. Insérer l'aiguille avec un angle de 90° dans la peau sur toute la longueur.



4. Pousser légèrement le piston de la seringue pour injecter complètement la dose. Relâcher et laisser l'aiguille 10 secondes en place avant de la retirer.

5. Retirer l'aiguille et appuyer sur la peau au point d'injection avec une compresse sèche pendant une minute.

6. Jeter la seringue dans un contenant DASRI

7. Inscrire le type d'insuline injectée, le nombre d'unité et la région d'injection dans le carton de suivi d'auto-contrôle.

Bibliographie

1. Le diabète gestationnel, TEXTES des recommandations, Elsevier Masson France, 2010
2. Physiopathologie du diabète ,Mathie Tenenbaum, Amélie Bonnefond, Philippe Froguel, Amar Abderrahmani, REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES • N° 502 • MAI 2018,Elsevier Masson page 27
3. Wery E, Vambergue A, Le Goueff F, Vincent D, Deruelle P. Impact of the new screening criteria on the gestational diabetes prevalence. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2014; 43(4):Pages 307-313
4. Le diabète gestationnel , M.-V. Senat , P. Deruelle , Gynécologie Obstétrique & Fertilité 44 (2016) 244–247
5. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-pancreas/Anatomie-du-pancreas> vu le 05/01/2020
6. <http://www.remmedia49.fr/img/maladies-metaboliques/regulation-normale-glycemie.jpg> vu le 05/01/2020
7. Molécule d'insuline humaine. [Docteurcllic, Dictionnaire médical] consulté en janvier 2020. disponible sur <https://www.docteurcllic.com/traitement/insuline.aspx>
8. Le suivi du diabète gestationnel en post-partum : étude observationnelle à la maternité de La Teste, années 2012 à 2014. Médecine humaine et pathologie. 2018. Amandine Macoin, Page 18-22
9. Karaca M, Magnan C. Production et sécrétion de l'insuline par la cellule β pancréatique. EMC-Endocrinologie-Nutrition 2013;10(2):1-17(article 10-362-E-10) Elsevier Masson
10. <http://www.chups.jussieu.fr/polys/biochimie/MIbioch/POLY.Chp.2.2.html> vu en décembre 2019
11. <http://www.embryology.ch/francais/fplacenta/physio03.html> vu le 03/02/2019
12. Diabète et Grossesse, Guillem S, Delarue J, In: Obstétrique 5è édition. Paris : Masson,2008
13. Comprendre le diabète gestationnel, Actualités pharmaceutiques n°516 ,page 10-14, Mai 2012
14. Jacovetti C,. Regazzi R.Adaptations métaboliques au cours de la grossesse. Médecine des maladies métaboliques 2012 ;6 Pages 279-87
15. Prévalence de la dyslipidémie au cours du diabète gestationnel Dr H. Bergaoui (Gynécologue) Dr N. Toumia (Gynécologue) , Dr W. Mallek (Gynécologue) , Pr R. Faleh (Gynécologue) Monastir, Tunisie,SFE Nancy 2018 / Annales d'Endocrinologie 79 (2018) Pages 443–448
16. Beucher Get al. Complications maternelles du diabete gestationnel. J Gynecol Obst Biol Reprod 2010 ; 39 :S171-S88 Pages 279-87
17. The HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. N Engl J Med 2008 ;358 :1991-2002
18. Cécile Billionnet, Delphine Mitanchez, Alain Weill, Jacky Nizard, François Alla, et al.Gestational diabetes and adverse perinatal outcomes from 716,152 births in France in 2012. Diabetologia, Springer Verlag 2017, pages 36-644. .10.1007/ s00125-017-4206-6.
19. Diabète gestationnel : devenir des mères après la grossesse et de leurs enfants, E. Cosson,AP-HP, Hôpital Jean Verdier,Université Paris 13, Sorbonne Paris Cité,Médecine des maladies Métaboliques - Octobre 2017 - Vol. 11 - N°6 Elsevier Masson
20. Rayanagoudar G, Hashi AA, Zamora J, et al. Quantification of the type 2 diabetes risk in women with gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis of 95,750 women. Diabetologia 2016;59:Pages 1403-1411

21. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009; 373: Pages1773-1779
22. Expert consensus on gestational diabetes mellitus. *Diabetes and Metabolism* 2010; 36: Pages 595-616.
23. <https://www.jppeidiatrie.com/wp-content/uploads/2015/11/MITANCHEZ-Quelles-cons%C3%A9quences-a-long-terme-de-naitre-macrosome-JPP2015.pdf> vu en février 2020
24. Mitanchez D. Complications foetales et neonatales du diagnostic gestationnel : mortalité perinatale, malformations congenitales, macrosomie, dystocie des epaules, traumatisme obstetrical, complications neonatales. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2010;39 : S189-S199
25. Zhao P. et al. (ISCOLE research group). Maternal gestational diabetes and childhood obesity at age 9-11: results of a multinational study. *Diabetologia* 2016; 59 (11): Surveillance Obstétricale Pages 2339-234
26. Hammoud NM, Visser GH, van Rossem L, et al. Long-term BMI and growth profiles in offspring of women with gestational diabetes. *Diabetologia* 2018;61:Pages 1037-45.
27. <https://www.invitra.com/fr/sixieme-mois-de-grossesse/test-de-o-sullivan/> vu en janvier 2020
28. <https://labelians.fr/boisson-glucos-e-topstar.html> vu en janvier 2020
29. HAS, Rapport de synthèse sur le dépistage et le diagnostic du diabète gestationnel Juillet 2005 dumas-01652654
30. Diabète gestationnel en France en 2012: Dépistage, prévalence et modalités de prise en charge pendant la grossesse, Nolwenn Regnault Benoît Salanave, Katia Castetbon, Emmanuel Cosson, Anne Vambergue, Yaya Barry1 , Sandrine Fosse Etorh , Michel Vernay. http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2016/9/pdf/2016_9_2.pdf
31. <http://www.s fendocrino.org/article/342/nouvelles-recommandations-pour-le-diagnostic-du-diabete-gestationnel> vu en janvier 2019
32. Évaluation des pratiques professionnelles du dépistage du diabète gestationnel, *La Revue Sage-Femme* (2018) 17, Pages 255-260
33. Collège national des gynécologues et obstétriciens français. Recommandations pour la pratique clinique : Le Diabète Gestationnel. 2010.
34. Garabedian C, Deruelle P. Accouchement (terme, voie, équilibre glycémique perpartum) adapté au diabète gestationnel. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2010 ; 39 : pages 274-280.
35. www.medical-actu.com consulté en septembre 2019
36. Mitanchez D. Particularités de la prise en charge du nouveau-né de mère avec un diabète gestationnel : environnement pédiatrique. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2010 ; 39 : pages281-288.
37. http://fr.ap-hm.fr/sites/default/files/herniediaphragm_recommandations_5.pdf consulté en décembre 2019
38. https://www.doctissimo.fr/html/sexualite/femmes/se_1757_intra_uterin.htm consulté en décembre 2019
39. Luoto RM, Kinnunen TI, Aittasalo M, Ojala K, Mansikkamäki K, Toropainen E, et al. Prevention of gestational diabetes: design of a cluster-randomized controlled trial and one-year followup. *BMC Pregnancy Childbirth* 2010;10:Pages 39-51
40. A. Besnier, P. Therme, T. Marqueste UMR-CNRS 7287, institut des sciences du mouvement, faculté des sciences du sport, Aix-Marseille, , *La Revue Sage-Femme* (2015) 14, Pages 179-189
41. Diététique et grossesse en cas de diabète gestationnel ou chez une femme diabétique. Rose Gocel Diététicienne 06/2017 <http://ammppu.org/wordpress/wp-content/uploads/2017/06/DIETETIQUE-DU-DIABETE-ET-GROSSESSE.pdf> consulté en septembre 2019

42. Prise en charge thérapeutique du diabète gestationnel S. Jacqueminet, M-F Jannot-Lamotte, Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction(2010) 39, Pages 251-263
43. <https://en.wikipedia.org/wiki/Metformin> consulté juin 2020
44. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67235735&typedoc=R> consulté le 03/12/2019
45. Metformin, a first-line antidiabetic, Actualités Pharmaceutiques Volume 56, Issue 571, Supplement, December 2017, Pages 1-5, Elsevier.
46. Implementation and Evaluation of the “Metformin First” Protocol for Management of Gestational Diabetes, Reha Kumar; Julia Lowe, Fiona Thompson-Hutchison, Daphna Steinberg, Baiju Shah, Lorraine Lipscombe, Ilana Halperin, 20 June 2019 , December 2019, Volume 43, Issue 8, Pages 554-559
47. Maternal and Neonatal Outcomes in Patients of Gestational Diabetes Mellitus on Metformin Therapy. Gupta, Takkar, Goel ., J Obstet Gynaecol India. 2019 Dec;69(6):Pages 490-494. Epub 2019 Mar 23
48. Comparative Efficacy and Safety of Metformin, Glyburide, and Insulin in Treating Gestational Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis Lanlan Guo, Jing Ma , Jia Tang, Dingyao Hu, Wei Zhang, and Xue Zhao, Novembre 2019
49. https://fr.wikipedia.org/wiki/Glibenclamide#/media/Fichier:Glibenclamide_structural_formula_V.1.svg consulté en avril 2020
50. Les insulinosécréteurs, sulfamides et glinides, Volume 56, Issue 571, Supplement, December 2017, Pages 7-11, Elsevier Masson
51. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65433693&typedoc=N> consulté le 07/12/2019
52. Moore L, Clokey D, Rappaport V, et al. Metformin compared with glyburide in gestational diabetes : a randomized controlled trial. Obstet Gynecol, 2010, 115, Pages 55-59
53. 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
54. Tortolone E, Di Cianni G, Mannino D, et al.— Insulin analogs and pregnancy : an update. Acta Diabetol, 2009, 46, 163-172.
55. Influence de l'activité physique et sportive pratiquée avant et pendant la grossesse sur le développement du diabète gestationnel ,A. Besnier, P. Therme, T. Marqueste La Revue Sage-Femme (2015) 14, Pages 179-189
56. Activité physique durant la grossesse: point sur les recommandations internationales, G.Filhol, P.Bernard, X.Quantin, C.Espian, G.Ninot, Gynécologie Obstétrique & Fertilité Volume 42, Issue 12, December 2014, Pages 856-860
57. L'activité physique devrait-elle être contre-indiquée pendant la grossesse au regard des risques qui lui sont potentiellement associés ? S. Verdière a, B Guinhouya, Salerno c, P. Deruelle, Volume 45, Issue 2, February 2017, Pages 104-111
58. https://www.lexpress.fr/styles/enfant/quels-exercices-faire-dans-l-eau-quand-on-est-enceinte_1918607.html consulté en juin 2020
59. Sport et grossesse : une nécessaire prescription à la marche qui reste l'activité la plus pratiquée, C.Maître, Science & Sports (2013) 28, Pages 103-108
60. Un accompagnement nutritionnel chez les femmes en surpoids/obèses est-il efficace pour prévenir le diabète gestationnel et la macrosomie, Médecine des maladies Métaboliques - Juin 2015 – Vol. 9 – Hors-série n° 1 Elsevier Masson

61. <https://www.foodinaction.com/pyramide-alimentaire-2020-equilibree-durable/> consulté en février 2020
62. <https://www.illfrance.org/vous-informer/actualites/1825-les-derniers-chiffres-de-l-allaitement-en-france> consulté en février 2020
63. https://lecrat.fr/crat.php?id_article=34 consulté le 17/12/2019
64. Self-Monitoring of Blood Glucose: A Complementary Method Beyond the Oral Glucose Tolerance Test to Identify Hyperglycemia During Pregnancy, A. Ardilouze et al. / Can J Diabetes, Volume 43, Issue 8, DECEMBER 01 2019, Pages 627-635
65. Twice-Daily vs 4-Times-Daily Glucose Testing in Women With Gestational Diabetes Mellitus: A Pilot Study. Sophie Bussiere-côté , Howard Berger and al. 2019, Volume 44, Issue 3, April 01 2020, Pages 274-279
66. https://www.federationdesdiabetiques.org/public/wysiwyg/prelevement_capillaire_pdf.pdf consulté en janvier 2020
67. <https://www.diabete.fr/sites/default/files/inline-files/Mon%20premier%20carnet%20-%20FRDBE12150121.pdf> consulté en Février 2020
68. <https://www.bd.com/fr-ca/products/diabetes-care/diabetes-learning-center/managing-diabetes-with-insulin/how-to-inject-insulin/using-an-insulin-pen> consulté en Février 2020
69. 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
70. <https://www.dastri.fr/espace-dedie-pharmacie/> consulté en juin 2020
71. <https://www.rivesdemoselle.fr/DASRI-Dechets-d-Activites-de-Soins.html> consulté en juin 2020

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2019/2020

Nom : Cherfi épouse Taklit
Prénom : Myriam

Titre de la thèse : Physiopathologie et prise en charge du diabète gestationnel

Mots-clés : diabète gestationnel, grossesse, diabète, insulinothérapie, anti-diabétiques oraux, auto-surveillance glycémique, glycémie

Résumé :

Le diabète gestationnel est devenu la maladie la plus courante chez la femme enceinte, le nombre de cas ne cesse d'augmenter chaque année.

Cette augmentation de la prévalence évolue linéairement avec la hausse de la sédentarité, de l'augmentation de l'obésité, de l'augmentation des personnes atteintes de diabète de type 2, et de l'âge maternel de plus en plus avancé.

Les méthodes de dépistage ont évolué et sont aujourd'hui réservées aux femmes ayant des facteurs de risque déterminés.

Même si la grossesse se déroule bien dans la majorité des cas, le suivi de la femme enceinte atteinte de diabète gestationnel par les différents professionnels de santé qui l'entourent (médecins, sages-femmes et membres de l'équipe officinale) est indispensable.

La prise en charge du DG repose aussi sur la mise en place des différents traitements possible notamment l'importance de suivre les conseils hygiéno-diététiques dans le but de normaliser la glycémie et si besoin la mise en place d'une insulinothérapie ou comme de plus en plus souvent la prise d'antidiabétiques oraux qui suscitent désormais d'un grand d'études cliniques.

Enfin, le pharmacien a un rôle déterminant en tant qu'interlocuteur privilégié et souligne l'importance d'apporter les conseils nécessaires à la patiente pour une bonne observance de son traitement.

Membres du jury :

Président : **Dine Thierry**, Professeur de Pharmacie Clinique - Praticien Hospitalier
Pharmacien Groupe Hospitalier LOOS-HAUBOURDIN

Assesseur(s) : **Gressier Bernard**, Professeur de Pharmacologie, Praticien Hospitalier au
Centre Hospitalier d'ARMENTIERES.

Membre(s) extérieur(s) : **Alouache Abla**, Docteur en Pharmacie à la Pharmacie du parc
à Evry