Le diabète gestationnel : ses causes et ses conséquences pour la mère et l'enfant. Rôle du pharmacien d'officine dans sa prise en charge

Guillaume Holleville

▶ **To cite this version:**

Guillaume Holleville. Le diabète gestationnel : ses causes et ses conséquences pour la mère et l'enfant. Rôle du pharmacien d'officine dans sa prise en charge. Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01994475

HAL Id: dumas-01994475

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01994475

Submitted on 25 Jan 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE UFR DE PHARMACIE

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 31 Août 2017 à 16h00
Par M. HOLLEVILLE Guillaume

Le diabète gestationnel : Ses causes et ses conséquences pour la mère et son enfant. Rôle du pharmacien d'officine dans sa prise en charge

Membres du jury :

Président : Dr CHILLON Jean-Marc, professeur à l'UFR de pharmacie, Amiens

Membres :

- Dr CIMINO Luc, chef de service de diabétologie, Saint-Quentin
- Dr VAN HAMME Sébastien, pharmacien d'officine, Saint-Quentin

Thèse n° 56

UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE UFR DE PHARMACIE

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 31 Août 2017 à 16h00
Par M. HOLLEVILLE Guillaume

Le diabète gestationnel : Ses causes et ses conséquences pour la mère et son enfant. Rôle du pharmacien d'officine dans sa prise en charge

Membres du jury :

Président : Dr CHILLON Jean-Marc, professeur à l'UFR de pharmacie, Amiens

Membres :

- Dr CIMINO Luc, chef de service de diabétologie, Saint-Quentin
- Dr VAN HAMME Sébastien, pharmacien d'officine, Saint-Quentin

Thèse n° 56

Remerciement

A mon jury,

Monsieur le Docteur Jean-Marc CHILLON, président et directeur de cette thèse, pharmacien et professeur à l'UFR de pharmacie d'Amiens.

Pour m'avoir fait l'honneur de diriger mon travail. Merci pour vos conseils, votre disponibilité et votre patience. Depuis les bancs de la fac jusqu'aux dernières corrections de ma thèse, vous avez toujours été présent et fait preuve d'un très grand professionnalisme. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

Monsieur le Docteur Luc CIMINO, médecin chef de service de diabétologie, d'endocrinologie et des maladies métaboliques au CH de Saint-Quentin.

Pour l'honneur que vous me faîtes de siéger parmi les membres du jury. Depuis mon stage très enrichissant dans votre service, vous avez été présent pour m'accompagner dans ce travail malgré les nombreux contretemps. J'ai beaucoup apprécié vos conseils, votre disponibilité et votre contact envers vos patients et collègues malgré l'ampleur de vos tâches administratives. Recevez, ici, l'expression de ma sincère considération.

Monsieur le Docteur Sébastien VAN HAMME, pharmacien d'officine à Saint-Quentin.

Pour l'honneur que vous me faîtes de siéger parmi les membres du jury. Vous m'accompagnez depuis que je suis en troisième année. Merci de m'avoir accueilli dans votre officine et d'avoir pris le temps de me former. Toutes ces années passées au sein de votre entreprise ont fait de moi le pharmacien que je suis aujourd'hui. Merci de la confiance que vous m'accordez encore aujourd'hui. Quelque soit mon avenir professionnel, j'espère rester en contact avec vous et madame VAN HAMME encore pour de nombreuse années.

A Thierry ALVOET, merci d'avoir pris le temps de relire et de corriger mon travail. Tu as grandement participé à rendre la lecture de cet écrit plus agréable.

A ma famille,

Papa, Maman, Laure, pour le soutient sans faille que vous m'apportez depuis toujours. Comme je l'ai dit le jour de mon mariage, merci à vous d'être là, que ces moments passés tous les six (bientôt sept !) durent le plus longtemps possible.

Mes tontons, tatas, cousins et cousines, qui m'avez accompagné tout au long de ma vie. Je garde en mémoire toutes ces soirées et week-ends passés en votre compagnie et qui m'ont offert, de mon enfance jusqu'à aujourd'hui, une vie remplie de joie et d'amour. Le souvenir de ces moments ensemble restera à jamais gravé dans ma mémoire.

A ma belle famille, merci de m'avoir si bien accueilli dans votre cocon familial. J'y ai trouvé une deuxième famille avec les mêmes belles valeurs.

A mes amis,

Anthony, nous nous connaissons depuis la 6ème ! Cette amitié n'a pas d'égale dans ma vie. Merci d'être toujours présent à mes côtés depuis toutes ces années.

Charline, Nicolas, Loïc, Valou, Soso et Théo, la team avec qui j'ai fait les 400 coups. Le « Nous + 1 » va bientôt devenir le « Nous + 2 » ! Nous avons passé tant de moments ensembles, j'espère sincèrement qu'il y en aura d'autres.

Tac, Justine, Charles, FX, Tic, Garance, Maxime, Arthur, Stan, Antoine, etc… vous avez été présents à différents moments dans mes années de fac. Merci d'avoir rendu ces années si agréables.

A la pharmacie VAN HAMME, Monsieur et Madame VAN HAMME, Clotilde, Thierry, Alexandra, Laura, Séverine, Emeline, Julie, Isabelle et Romain, pour avoir tous participer à rendre mon travail et mes stages si agréables et instructifs. Ces années en votre compagnie ont été, pour moi, très riches tant au niveau professionnel qu'au niveau personnel.

Et enfin à toi Agathe, plus de dix ans maintenant que nos chemins se sont croisés. Nous avons partagé beaucoup de choses tous les deux, nos années fac, nos premières années boulot, nos moments de joies et de tristesses.

Plus récemment, notre mariage et l'année passée à la Réunion n'ont fait que renforcer nos liens et notre amour. Nous sommes aujourd'hui à l'aube d'une nouvelle vie avec l'arrivée d'une petite bouille. Merci pour le soutient que tu m'apportes à chaque instant. Je t'aime.

Sommaire

LISTE DES TABLEAUX **10**

LISTE DES FIGURES **11**

TABLE DES ABREVIATIONS **12**

TABLE DES UNITES **14**

INTRODUCTION **15**

1. DEFINITION **16**

1.1 Définition du diabète sucré **16**

1.2 Définition du diabète gestationnel **19**

1.3 Diabète de type 1 et de type 2 et grossesse **20**

2. FACTEURS DE RISQUES DU DIABETE GESTATIONNEL **24**

2.1 Facteurs de risques non modifiables **24**
2.1.1 Âge de la mère 24
2.1.2 Origine ethnique 25
2.1.3 Antécédents familiaux de diabète de type 2 26
2.1.4 Antécédents personnels de diabète gestationnel, d'une perte fœtale in utero ou encore de macrosomie 26
2.1.5 Multiparité 27

2.2 Facteurs de risques modifiables **27**
2.2.1 Obésité 27
2.2.2 Le gain de poids pendant la grossesse 28

3. DIAGNOSTIC ET DEPISTAGE DU DIABETE GESTATIONNEL **29**

3.1 Consensus international **29**
3.1.1 L'étude HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome) 29
3.1.2 L'IADPSG (The International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups) 30

3.2 Recommandations Françaises. **31**
3.2.1 Qui diagnostiquer ? 31
3.2.2 Méthodes de diagnostic 34
3.2.3 Valeurs seuils de diagnostic en France 35

4. PHYSIOPATHOLOGIE DU DIABETE GESTATIONNEL 37

4.1 Régulation de la glycémie 37
4.1.1 Organes impliqués 37
4.1.2 Régulation de la glycémie 38

4.2 Modifications physiologiques liées à la grossesse 39
4.2.1 Régulation de la glycémie lors de la grossesse 39
4.2.2 Augmentation de l'insulinémie 40
4.2.3 Augmentation de l'insulinorésistance 43

4.3 Physiopathologie du diabète gestationnel 47
4.3.1 Anomalies liées à l'insulinorésistance 48
4.3.2 Anomalies liées à l'insulinosécrétion 49

5. CONSEQUENCES DU DIABETE GESTATIONNEL 51

5.1 Conséquences au cours de la grossesse 51
5.1.1 Conséquences chez l'embryon et le fœtus 51
5.1.2 Conséquences chez la mère 61

5.2 Conséquences lors de l'accouchement 63
5.2.1 Conséquences chez le nouveau né 63
5.2.2 Conséquences chez la mère 67

5.3 Conséquences au long cours 68
5.3.1 Conséquences chez l'enfant et l'adulte à venir 68
5.3.2 Conséquences chez la mère 70

6. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DU DIABETE GESTATIONNEL 73

6.1 La prise en charge diététique 73

6.2 L'autosurveillance glycémique 74

6.3 Activité physique 75

6.4 Prise en charge médicamenteuse 75

7. ROLE DU PHARMACIEN DANS LA PRISE EN CHARGE DU DIABETE GESTATIONNEL 78

7.1 S'assurer de la bonne compréhension de la maladie 78

7.2 Rappel des objectifs glycémiques 79
7.2.1 Premier trimestre de grossesse 80
7.2.2 Au cours d'un test de dépistage par HGPO 80
7.2.3 Objectifs glycémiques de l'ASG 80

7.3 Rappel de l'importance de la diététique 81
7.3.1 Les règles diététiques de base 81
7.3.2 Règles supplémentaires pour les femmes enceintes 82
7.3.3 Règles supplémentaires pour les femmes enceintes présentant un diabète gestationnel 83

7.4 Compréhension de l'intérêt de l'autosurveillance glycémique et sa bonne pratique 84
7.4.1 Rôles de l'autosurveillance glycémique 85
7.4.2 Matériels nécessaires à l'autosurveillance glycémique 85
7.4.3 Etapes de l'autosurveillance glycémique 87
7.4.4 Fin du test d'autosurveillance glycémique 88

7.5 Compréhension de l'intérêt et de la bonne pratique de l'insulinothérapie 89
7.5.1 Mise en place de l'insulinothérapie 89
7.5.2 Matériel nécessaire à l'injection d'insuline 90
7.5.3 Modalité d'injection 92

7.6 Accompagnement de la patiente et de l'enfant à long terme 96

CONCLUSION 97

BIBLIOGRAPHIE 99

ANNEXE 109

Tableaux

N°	Titre	Source	Page
Tableau n°1	Objectifs glycémiques selon le profil du patient	(2)	19
Tableau n°2	Taux de complications (en %) en fonction des critères IADPSG ou OMS	(29)	36
Tableau n°3	Le potentiel diabétogène des hormones pendant la grossesse	(37)	42
Tableau n°4	Fréquence de la dystocie des épaules	(72)	64
Tableau n°5	Prise de poids pendant la grossesse en fonction de l'IMC de la mère	(92)	83
Tableau n°6	Extrait de carnet d'autosurveillance glycémique disponible sur internet	(94)	86

Figures

N°	Titre	Source	Page
Figure n°1	Risque de malformation mineure ou majeure en fonction de l'HbA1c périconceptionnelle	(7)	21
Figure n°2	Fréquences pondérés de dépistage du diabète gestationnel en fonction des facteurs de risque de la mère en France en 2012	(29)	33
Figure n°3	Stratégie de dépistage du diabète gestationnel	(27)	35
Figure n°4	Changements des besoins usuels en insuline chez une patiente enceinte atteinte d'un DT1	(44)	41
Figure n°5	Principales voies de signalisation de l'insuline : voies PI3 kinase et MAP kinase	(39)	45
Figure n°6	Courbes des 10^{e}, 50^{e}, et 90^{e} percentiles des distributions de l'index pondéral en fonction de l'âge gestationnel	(53)	56
Figure n°7	Taux de macrosomie (A) et taux de peptide C dans le cordon ombilical (B) en fonction de la glycémie maternelle	(27)	57
Figure n°8	Amélioration des complications liées au diabète gestationnel avec un traitement intensif	(55)	59
Figure n°9	Taux de césarienne (en %) en fonction de la catégorie glycémique de la mère	(59)	62
Figure n°10	Taux de recours à la césarienne (en %) en fonction de la glycémie maternelle	(27)	67
Figure n°11	Taux d'incidence de DT2 chez les femmes ayant eu un diabète gestationnel en fonction de leur origine ethnique	(85)	71

Table des abréviations

ADA	American Diabetes Association
ADO	Antidiabétiques oraux
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AUDIPOG	Association des Utilisateurs de Dossiers Informatisés en Pédiatrie, Obstétrique et Gynécologie
AVK	Anti-vitamine K
CNGOF	Collège National des Gynécologues et Obstétriciens de France
DASRI	Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux
DT1	Diabète de Type 1
DT2	Diabète de Type 2
ECBU	Examen Cytobactériologique Urinaire
fBNH	Femme Blanche Non Hispanique
HbA1c	Hémoglobine Glyquée
GP PC-1	Glycoprotéine PC-1
HAPO	Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome
HAS	Haute Autorité de Santé
HGPO	Hyperglycémie Provoquée par voie Orale
HPST	Hôpital Patients Santé et Territoires

HTA	Hypertension Artérielle
HTAG	Hypertension Artérielle Gravidique
IADPSG	International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups
IMC	Indice de Masse Corporelle
InVS	Institut de veille sanitaire
IRS-1	Insulin receptor substrate 1
IU	Infection urinaire
MFIU	Mort fœtale in utero
MHD	Mesures hygiéno-diététiques
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OR	Odds Ratio
PE	Prééclampsie
PNNS	Programme National Nutrition Santé
SA	Semaine(s) d'Aménorrhée
TA	Tension artérielle
TSH	Thyréostimuline

Table des unités

g	Gramme(s)
g/jour	Gramme(s) par jour
g/l	Gramme(s) par litre
g/m²	Gramme(s) par m²
Kcal/j	Kilocalorie(s) par jour
Kg	Kilogramme(s)
Kg/sem	Kilogramme(s) par semaine
l	Litre(s)
l/jour	Litre(s) par jour
mg/L	Milligramme(s) par litre
mmHg	Millimètre(s) de mercure
mmol	Millimole(s)
mmol/l	Millimole(s) par litre
mUI/l	Milliunité(s) par litre
UI	Unité(s) internationale(s)

Introduction

Le diabète gestationnel est un réel défi de santé public. Cette maladie, plutôt asymptomatique, est pourtant responsable de nombreuses difficultés au cours de la grossesse et de l'accouchement des femmes qui en sont atteintes. Les répercutions peuvent également nuire à l'état de santé de la femme et de son enfant après la grossesse.

Depuis 2010, de nombreuse études (et notamment l'étude HAPO) ont été menées sur cette pathologie. Elles ont aidéi à mieux comprendre la maladie et les facteurs pouvant l'influencer. De nouveaux seuils de dépistage ont été établis permettant de mieux diagnostiquer les femmes atteintes de diabète gestationnel.

Le fait de mieux cerner la maladie permet aujourd'hui d'en réduire sa morbidité. Sa prise en charge demande l'intervention et l'étroite collaboration de tous les professionnels de santé.

Comme le diabète de type 2 (DT2), le diabète gestationnel est une maladie métabolique. Sa prise en charge donnera alors un rôle majeur à l'hygiène de vie et à la diététique des patients.

Au cours de ce travail, nous allons étudier ce qu'est le diabète gestationnel, quand et comment il se déclare.

Nous développerons ensuite les conséquences que le diabète gestationnel peut avoir sur la femme enceinte et son enfant.

Enfin nous verrons comment prendre en charge ces patientes et comment le pharmacien d'officine peut intervenir dans le bon déroulement de leur grossesse.

1. Définition

Avant de décrire le diabète gestationnel, il est important de comprendre ce qu'est le diabète.

1.1 Définition du diabète sucré

Le diabète sucré est défini par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme une maladie métabolique et chronique qui apparaît lorsque le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline ou que l'organisme n'utilise pas correctement l'insuline qu'il produit (1).
L'insuline est l'hormone qui régule la concentration de glucose dans le sang. Elle permet l'entrée de la molécule de glucose dans les cellules afin d'y être utilisée ou stockée. Un déficit en celle-ci ou sa mauvaise utilisation conduit à une concentration plus élevée de glucose dans le sang, aussi appelé hyperglycémie.

Les critères biologiques de diagnostic du diabète sucré en France (2) sont définis par :

- une glycémie plasmatique ≥ 1,26 g/l (ou 7 mmol/l) après un jeûne de 8 heures et vérifiée à deux reprises, (valeur normale < 1,10 g/l) ;
- une glycémie plasmatique ≥ 2 g/l (ou 11,1 mmol/l) 2 heures après une prise orale de 75 g de glucose, (valeur normale ≤ 1,4 g/l) ;
- la présence de symptômes de diabète (polyurie, polydipsie, amaigrissement paradoxal) associée à une glycémie plasmatique ≥ 2 g/l (ou 11,1 mmol/l).

Cette hyperglycémie entraîne, à terme, des complications organiques telles que des atteintes d'organes (reins, rétine, cœur), de nerfs et de vaisseaux sanguins et ce, de manière irréversible.

De façon très générale, il existe deux types de diabète.

Le diabète de type 1 (DT1) est le résultat d'une destruction des cellules β des îlots de Langerhans qui entraîne une diminution de la production d'insuline. Ce diabète représente 5 à 10% des diabètes et touche principalement les sujets jeunes.
L'étiologie de ce type de diabète est inconnue mais le caractère auto-immun de la destruction des cellules pancréatiques est reconnu.

Le diabète de type 2 se caractérise en premier lieu par une insulinorésistance (diminution des effets de l'insuline sur les tissus cibles) avec augmentation de l'insulinosécrétion pancréatique et donc un hyperinsulinisme afin de maintenir une glycémie plasmatique normale. Puis le déficit relatif de l'insulinosécrétion, fait apparaître une hyperglycémie dans la zone de l'intolérance au glucose (glycémie plasmatique à jeun comprise entre 1,10 et 1,25 g/l). Enfin survient l'apparition d'une insulinopénie par épuisement de la fonction β-cellulaire pancréatique entraînant une perte du contrôle glycémique et le diabète de type 2. Lors du début du diabète de type 2 la capacité d'insulinosécrétion est d'environ 50%. Celle-ci va progressivement s'épuiser dans les 6 à 10 ans qui suivent. A ce stade l'insulinothérapie devient indispensable à un bon équilibre glycémique défini selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS), en fonction de l'âge et des comorbidités.

Ce type de diabète représente 90 à 95% des diabètes et touche principalement les adultes après 20 ans. Il est en grande partie le résultat d'une surcharge pondérale et de la sédentarité des patients. Il est par ailleurs souvent associé à une prédisposition génétique importante.

Les personnes présentant des valeurs glycémiques intermédiaires, c'est-à-dire situées entre les valeurs normales et les valeurs seuil de diagnostic de diabète, sont regroupées en 2 groupes :

- lorsque la glycémie plasmatique à jeun est comprise entre 1,10 et 1,25 g/l, c'est une hyperglycémie à jeun ;
- lorsque la glycémie plasmatique mesurée 2h après la prise orale de 75g de glucose se situe entre 1,40 et 1,99 g/l, le diagnostic d'intolérance au glucose est retenu.

Les objectifs de la prise en charge sont basés sur l'équilibre glycémique. Il est mesuré par le biais de l'hémoglobine glyquée ou HbA1c. Contrairement à la glycémie qui est une prise de

mesure ponctuelle, l'HbA1c permet d'avoir une valeur moyenne de la glycémie du patient sur les trois derniers mois écoulés.

En France, contrairement à d'autres pays comme les Etats-Unis, l'HbA1c est utilisée comme un objectif de thérapie et pas comme un outil de diagnostic.

Les objectifs thérapeutiques à court terme ont pour but de diminuer les symptômes du diabète et de limiter les complications métaboliques aigües telles que polyurie, soif excessive, amaigrissement paradoxal, asthénie… . A long terme, ce sera de prévenir les complications de type micro et macro angiopathies.

Pour le DT1, l'objectif global sera de maintenir une HbA1c ≤ 7 % (3).

Dans le DT2, la majorité des patients ont pour cible une HbA1c ≤ 7 % (2). Les objectifs peuvent être revus à la hausse comme à la baisse en fonction de l'âge ou des antécédents médicaux des patients (tableau n°1).

Tableau n° 1 : Objectifs glycémiques selon le profil du patient (2)

Profil du patient		HbA1c cible
Cas général	La plupart des patients avec DT2	≤ **7 %**
	DT2 nouvellement diagnostiqué, dont l'espérance de vie est > 15 ans et sans antécédent cardio-vasculaire	≤ **6,5 %**[1]
	DT2 : ■avec comorbidité grave avérée et/ou une espérance de vie limitée (< 5 ans) ■ou avec des complications macrovasculaires évoluées ■ou ayant une longue durée d'évolution du diabète (> 10 ans) et pour lesquels la cible de 7 % s'avère difficile à atteindre car l'intensification médicamenteuse provoque des hypoglycémies sévères	≤ **8 %**
Personnes âgées	Dites « vigoureuses » dont l'espérance de vie est jugée satisfaisante	≤ **7 %**
	Dites « fragiles », à l'état de santé intermédiaire et à risque de basculer dans la catégorie des malades	≤ **8 %**
	Dites « malades », dépendantes, en mauvais état de santé en raison d'une polypathologie chronique évoluée génératrice de handicaps et d'un isolement social	< **9 %** et/ou glycémies capillaires préprandiales entre 1 et 2 g/l
Patients avec antécédents (ATCD) cardio-vasculaires	Patients avec ATCD de complication macrovasculaire considérée comme non évoluée	≤ **7 %**
	Patients avec ATCD de complication macrovasculaire considérée comme évoluée : ■infarctus du myocarde (IDM) avec insuffisance cardiaque ■atteinte coronarienne sévère (tronc commun ou atteinte tritronculaire ou atteinte de l'interventriculaire antérieur [IVA] proximal) ■atteinte polyartérielle (au moins deux territoires artériels symptomatiques) ■artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) symptomatique ■accident vasculaire cérébral récent (< 6 mois)	≤ **8 %**
Patients avec insuffisance rénale chronique (IRC)	IRC modérée (stades 3A[2] et 3B)	≤ **7 %**
	IRC sévère ou terminale (stades 4 et 5)	≤ **8 %**
Patientes enceintes ou envisageant de l'être	Avant d'envisager la grossesse	< **6,5 %**
	Durant la grossesse	< **6,5 %** et glycémies < 0,95 g/l à jeun et < 1,20 g/l en post-prandial à 2 heures

[1] Sous réserve d'être atteint par la mise en œuvre ou le renforcement des mesures hygiéno-diététiques puis, en cas d'échec, par une monothérapie orale (metformine, voire inhibiteurs des alphaglucosidases)
[2] Stades 3A : DFG entre 45 et 59 ml/min/1,73 m², 3B : DFG entre 30 et 44 ml/min/1,73 m², stades 4 : entre 15 et 29 ml/min/1,73 m² et 5 : < 15 ml/min/1,73 m²

1.2 Définition du diabète gestationnel

Selon l'OMS, le diabète gestationnel se définit comme un trouble de la tolérance glucidique conduisant à une hyperglycémie de sévérité variable, débutant ou diagnostiqué pour la première fois pendant une grossesse, quelque soit le traitement nécessaire et l'évolution dans le post-partum.

Il touche en France entre 2 et 6% des femmes enceintes (4) et peut atteindre des taux de 20% dans certaines populations à risque. Plus récemment, une étude Française menée en 2012 et publiée en 2017 a trouvé parmi les 796346 naissances de l'année, 57629 naissances issues d'une grossesse avec un diabète gestationnel, soit un taux de 7,24% (5).

Les termes « débutant ou diagnostiqué » de la définition distinguent deux populations différentes dont la clinique et le pronostic divergent :

- les femmes qui ont un diabète méconnu (glycémie plasmatique à jeun ≥ 1,26 g/l), découvert au 1er trimestre de la grossesse, le plus souvent de type 2 (15% des diabètes gestationnels), préexistant à la grossesse, et découvert seulement à l'occasion de celle-ci et qui persistera après l'accouchement ;
- les femmes qui développent un diabète uniquement à l'occasion de la grossesse (hyperglycémie plasmatique à jeun ≥ 0,92 g/l au 1er trimestre de la grossesse), trouble qui disparaît, au moins temporairement, après la grossesse.

Cela montre les limites de la définition du diabète gestationnel. Il sera considéré comme « diabète gestationnel » jusqu'à l'accouchement puis comme DT1 ou DT2 par la suite. Il est important de bien distinguer un diabète gestationnel d'un diabète préexistant à la grossesse et ce en vu d'une future grossesse.

1.3 Diabète de type 1 et de type 2 et grossesse

Il y a de cela encore 20 ans, une grossesse était déconseillée aux femmes diabétiques. Ce n'est plus le cas aujourd'hui mais il est cependant nécessaire de garder à l'esprit l'importance d'une surveillance accrue avant, pendant et après la grossesse. Les traitements et les objectifs thérapeutiques mis en place lors de la grossesse sont similaires dans le diabète gestationnel et dans le diabète diagnostiqué avant la conception.

Les dispositions les plus importantes seront à prendre en phase préconceptionnelle car c'est en début de grossesse que les conséquences d'un diabète mal contrôlé sont les plus graves (notamment les taux de malformations fœtales liées au déséquilibre glycémique proportionnel au taux d'HbA1c). C'est pourquoi, il est important de s'assurer que la patiente informe son médecin généraliste voire son diabétologue de son désir d'enfant. Cela constitue la programmation de la grossesse. Elle donne lieu à une consultation préconceptionnelle indispensable pour évaluer l'état de l'équilibre glycémique, pour rechercher toutes les

complications spécifiques du diabète de type 1 ou de type 2 et pour instaurer après éducation thérapeutique une insulinothérapie dans le diabète de type 2.

Déjà en 2003, la planification des grossesses chez les femmes enceintes diabétiques était encore insuffisante, avec 48,5% chez les DT1 et 24,0% chez les DT2 (6).

Lorsque le médecin a connaissance du projet d'enfant de la patiente diabétique, différents points pourront alors être vérifiés ou corrigés. Il pourra alors :

- S'assurer que le diabète de la patiente est équilibré.

Le but est d'obtenir un strict équilibre glycémique avant l'arrêt de la contraception. Le meilleur témoin de l'équilibre glycémique est l'HbA1c. Il existe un lien direct entre le risque de malformation fœtale et un déséquilibre métabolique maternel (figure n°1), notamment pendant les huit premières semaines de grossesse (7).

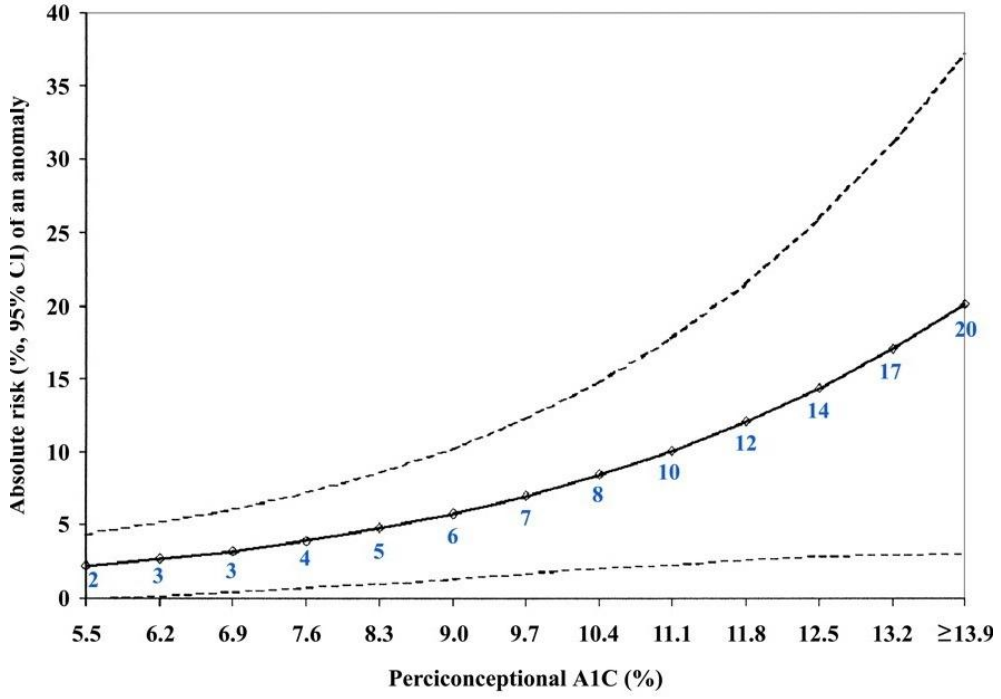


Figure n°1 : Risque de malformation mineure ou majeure en fonction de l'HbA1c périconceptionnelle (7)

Ces malformations de début de grossesse concernent principalement l'appareil cardiovasculaire, le système nerveux central, le squelette, et l'appareil uro-génital. Elles ne sont pas spécifiques au diabète mais constituent la principale cause de morbidité et de mortalité néonatale (8).
L'objectif, quel que soit le type de diabète, est d'obtenir une HbA1c inférieure à 6,5% avant d'envisager la grossesse (2).

- S'assurer de l'absence de complications liées au diabète

Les complications liées au diabète sont susceptibles de rendre la grossesse à risque voire la contre-indiqueraient.

La grossesse aggrave les complications microvasculaires liées au diabète. En 2000, l' American Diabetes Association (ADA) démontrait qu'une grossesse aggravait les risques de rétinopathie et de néphropathie diabétique sans pour autant avoir de conséquence sur le long terme par rapport à une femme diabétique sans enfant (9).
Les complications macrovasculaires sont plus rares du fait du jeune âge des patientes. Il ne faut toutefois pas les écarter, une coronaropathie par exemple est une contre-indication absolue à la grossesse, le pronostic vital de la mère étant engagé.

- Adapter le traitement en cours à la grossesse.

Sur ce point, la conduite à tenir diffère selon le type de diabète que présente la patiente. Les diabètes prégestationnels sont, en France, majoritairement de type 1 (66%) contre 34% de type 2 (6). Néanmoins, ces chiffres sont à prendre avec prudence car les statistiques récentes et les prévisions montrent que cette répartition a tendance à s'inverser (10). Malgré les différences pour y parvenir, les objectifs préconceptionnels et les traitements pendant la grossesse seront les mêmes.

  - Diabète de type 1

Le traitement des diabétiques de type 1 consiste à s'injecter l'insuline que le pancréas ne produit pas. C'est pourquoi, le traitement au cours de la grossesse sera sensiblement identique au traitement que la patiente prend au quotidien. Une éventuelle adaptation du nombre d'unités injectées pourra être mise en place.

La nécessité d'obtenir un bon équilibre glycémique ainsi qu'un bon contrôle de la glycémie peut cependant demander une intensification thérapeutique. Cela consiste notamment en une thérapie à multi injection et un autocontrôle glycémique plus rigoureux.

Malgré quelques inquiétudes sur les analogues de l'insuline (insuline glargine) (11) par rapport à leur affinité pour le récepteur à l'IGF-1 et le risque de malformation, aucune augmentation des malformations congénitales ou des complications périnatales n'a été démontrée (12). De plus, il est prouvé qu'aux doses thérapeutiques, l'insuline glargine ne traverse pas la barrière placentaire (13).

- Diabète de type 2

La principale mesure est hygiéno-diététique (MHD). Il est prouvé, en comparant les femmes atteintes d'un DT1 par rapport aux femmes présentant un DT2 que ces dernières sont plus obèses (14) (indice de masse corporelle (IMC) = 28,3 ± 4,8 vs 22,8 ± 5,5, $p < 0,001$).

Si les MHD ne suffisent pas à obtenir des valeurs normales de glycémies, un traitement devra alors être mis en place le plus rapidement possible pour obtenir un contrôle strict de la glycémie (2).

Pour certains auteurs, la prise d'antidiabétiques oraux (ADO) comme la Metformine et la Glibenclamide n'augmente pas l'incidence des anomalies congénitales (15). Pour d'autres comme dans le Canadian Journal of Diabetes et le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) (16), il est conseillé de ne pas utiliser d'ADO au bénéfice d'un schéma insulinique optimisé. Certaines études ont mis en évidence un risque de mortalité périnatale et de prééclampsie plus élevé chez les femmes traitées par metformine et/ou glibenclamide par rapport à celles traitées par insuline (17).

En France, les ADO n'ont pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour les femmes enceintes et ne sont donc pas recommandés. Il faudra alors instaurer une thérapie insulinique qui nécessitera une éducation thérapeutique accompagnée d'une collaboration interprofessionnelle pour les femmes atteintes d'un DT2.

2. Facteurs de risques du diabète gestationnel

Comme écrit précédemment, le taux de diabète gestationnel en France est estimé entre 2 et 6%, et la tendance est à la hausse.

Il se trouve que chez certaines catégories de femmes, ce taux est plus élevé. Les éléments accentuant la probabilité de déclencher un diabète gestationnel sont appelés facteurs de risque. L'OMS définit facteur de risque comme « tout attribut, caractéristique ou exposition d'un sujet qui augmente la probabilité de développer une maladie ou de souffrir d'un traumatisme ». L'intérêt des facteurs de risque est d'aider à dépister et à diagnostiquer de manière précoce un état pathologique.

Certains de ces facteurs de risque ne donnent pas la possibilité d'intervenir, ce sont les facteurs de risque non modifiables. A l'inverse, d'autres peuvent être contrôlés voire améliorés, ce sont les facteurs de risque modifiables.

2.1 Facteurs de risques non modifiables

Ces facteurs ne peuvent pas être changés mais permettent néanmoins d'identifier et d'évaluer le risque encouru par la parturiente de déclencher un diabète gestationnel.

2.1.1 Âge de la mère

L'âge de la mère est directement lié à la survenue d'un diabète gestationnel. Quelque soit l'ethnie, la prévalence augmente avec l'âge. Par exemple pour une population caucasienne, le taux de diabète gestationnel pour les moins de 20 ans est de 1,46%. Ce taux augmentera jusque 7,27% pour les femmes ayant un âge compris entre 40 et 45 ans (18).

Des études pointent d'ailleurs l'aspect quasi linéaire de l'augmentation du taux de diabète gestationnel en fonction de l'âge (19).

2.1.2 Origine ethnique

Un grand nombre d'études là aussi montrent une disparité du taux de diabète gestationnel chez les futures mères par rapport à leurs origines ethniques. Les ethnies considérées comme à haut risque sont celles comprenant les femmes d'origine afro-américaine, hispanique et sud-asiatiques.

A l'inverse, les femmes d'origine caucasienne sont à plus faible risque.

A titre d'exemple, une étude menée en Floride entre 2004 et 2007 a permis d'estimer la prévalence du diabète gestationnel en fonction des origines ethniques (20). Les taux de prévalence étaient de :

- 11,6% pour les indiennes d'Asie ;
- 10,0% pour les Vietnamiennes, avec îles du Pacifique (9,8%) ;
- 7,9% pour les femmes asiatiques (chinoises, coréennes ou japonaises).

En distinguant les hispaniques en fonction de leur pays d'origine, les prévalences changent également avec :

- 6,0% pour les Mexicaines ;
- 5,3% pour les Portoricaines ;
- 4,6% pour les autres Sud –Américaines ;
- 4.4% les Cubaines.

Pour les Américaines non hispaniques Africaines et les blanches non hispaniques, les taux sont respectivement de 4,0% et 4,7%.

2.1.3 Antécédents familiaux de diabète de type 2

Le risque de développer un diabète gestationnel est également augmenté lorsqu'un membre direct de sa famille est atteint de DT2 (17).

Le risque peut-être plus ou moins élevé en fonction du membre de la famille atteint (21). En effet, si c'est un antécédent maternel, l'odds Ratio (OR) est établi à 3. Si c'est le père, alors l'OR = 3,3. Enfin, s'il s'agit d'un membre de la fratrie, alors l'OR = 7,1. Ces mesures ont été établies après ajustement de l'âge et de l'ethnie.

L'OR représente le rapport entre la probabilité qu'un évènement survienne divisé par la probabilité qu'il ne survienne pas pour la même exposition. Le résultat obtenu peut être classé en trois catégories :

- OR = 1 ou proche de 1 : pas de lien entre le facteur et la survenue de l'évènement ;
- OR ≥ 1 : il y a un lien direct entre le facteur et l'augmentation du risque de survenue de l'évènement ;
- OR ≤ 1 : le facteur a dans ce cas un rôle préventif dans le risque de survenue de l'évènement.

Pour résumer, une femme enceinte dont la mère présente un DT2 a trois fois plus de risque de présenter un diabète gestationnel qu'une femme enceinte dont la mère est normotolérante (après ajustement des autres facteurs de risque).

2.1.4 Antécédents personnels de diabète gestationnel, d'une perte fœtale in utero ou encore de macrosomie

Une étude de revues regroupant 19053 participantes a conclu que le taux de récidive de diabète gestationnel était de 48% (22). Là encore, l'ethnie a une influence : les blanches non hispaniques ont un taux de récidive plus faible par rapport aux autres ethnies (39% et 56% respectivement). Les femmes primipares ont un taux de récidive plus faible par rapport aux femmes multipares (40% et 73% respectivement).

2.1.5 Multiparité

Chez les femmes présentant un diabète gestationnel, il y a significativement plus de femmes multipares. En effet, une étude portant sur 510 femmes trouve un OR = 1,8 lorsque la femme est enceinte de son troisième enfant ou plus (23).

Sont cités également dans les facteurs de risques non modifiables le syndrome des ovaires polykystiques, la taille maternelle et le poids de naissance maternel.

2.2 Facteurs de risques modifiables

Une femme enceinte présentant un facteur de risque modifiable donne à l'équipe soignante des marges de manœuvre supplémentaires tant en préventif qu'en curatif.

2.2.1 Obésité

Dans les années 2000, une étude menée dans sept états américains regroupant plus de 23000 femmes a montré que dans 46,2% des cas de diabète gestationnel soit quasiment la moitié, la femme était en surpoids (24).

Plus précisément, en se basant sur l'IMC comme référence de poids, une méta analyse (25) établie sur 30 ans de recherche a montré que pour chaque augmentation de l'IMC de 1kg/m², la prévalence de diabète gestationnel augmente de près de 1% (0,92% exactement). C'est ainsi que pour un poids normal, le risque relatif de déclarer un diabète gestationnel est de 0,67 (IC 95% : 0,52 – 0,88) contrairement à l'obésité morbide qui a un risque relatif de 4,71 (IC 95% : CI 2,89 – 7,67).

Il faut néanmoins rester prudent, l'IMC peut ne pas être un bon indicateur. Par exemple, un IMC > 25 utilisé comme seuil de dépistage d'un diabète gestationnel, permettrait de diagnostiquer 76% des femmes Afro-Américaines contre seulement 25% des femmes Asiatiques (26).

2.2.2 Le gain de poids pendant la grossesse

Bien que peu d'études aient été menées sur le sujet, il y a un lien entre une prise de poids pendant la grossesse et le déclenchement d'un diabète gestationnel.

Une étude a divisé un groupe de femmes (plus de 1000 dont 345 avec un diabète gestationnel) en trois catégories :

- gain de poids < 0,27 kg/semaine ;
- gain de poids compris entre 0,27 et 0,40 kg/semaine ;
- gain de poids > 0,40 kg/sem.

Les résultats ont établi un surrisque de développer un diabète gestationnel dans le groupe « gain de poids compris entre 0,27 et 0,40 kg/semaine » avec un OR = 1,43 (IC 95% [0,96 – 2,14]) et dans le groupe « gain de poids > 0,40 kg/semaine » avec un OR = 1,74 (IC 95% [1,16 – 2,60]) (27). Ces résultats ont été obtenus après ajustement des autres facteurs de risques (âge, IMC et ethnies). De plus, ces risques sont d'autant plus avérés si la prise excessive de poids se déroule en début de grossesse.

Le rapport reste néanmoins inférieur à celui établi lorsque la mère est en surpoids ou obèse au début de la grossesse.

Il est évident que la connaissance des facteurs de risques de diabète gestationnel a une utilité du projet de grossesse jusqu'à l'accouchement. Elle permettra de prévenir et corriger les facteurs de risques modifiables en améliorant l'hygiène de vie, en stoppant impérativement une éventuelle consommation de tabac et d'alcool ou en pratiquant une activité physique régulière.

Les facteurs de risques non modifiables pourront être recherchés afin d'orienter le corps médical vers un diagnostic précoce d'intolérance au glucose ou de diabète gestationnel par le biais d'un dépistage.

3. Diagnostic et dépistage du diabète gestationnel

Etablir les méthodes de dépistage et les seuils de diagnostic d'une maladie nécessite beaucoup de recherche et de recul. Pour le diabète gestationnel, un travail considérable à l'échelle mondiale, effectué par le biais de multiples recherches a permis d'élaborer les normes d'aujourd'hui.

3.1 Consensus international

En 2005, le rapport rendu par la HAS commençait son paragraphe sur les seuils diagnostics du diabète gestationnel par : « Sur les 11 recommandations internationales identifiées, 7 seuils différents sont proposés pour l'Hyperglycémie Provoquée par voie Orale à 75 g (HGPO 75 g) ». Et de terminer par cet encadré :

> Il n'existe pas de consensus international sur les stratégies de dépistage, les outils diagnostiques à mettre en œuvre et les seuils à utiliser.
> Ces seuils devraient idéalement correspondre aux seuils pour lesquels la prise en charge permet une réduction significative des complications périnatales.

Il y a depuis 2010, grâce à l'étude Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO), une uniformité mondiale pour les taux et les critères de diagnostic.

3.1.1 L'étude HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome)

L'étude HAPO est une étude d'observation en double aveugle. Elle s'est déroulée de 2002 à 2008 sur un ensemble de 25505 femmes (réparties dans 15 centres de 9 pays). Son objectif était de faire le lien entre l'hyperglycémie maternelle et les complications périnatales puis d'en déterminer les seuils pathologiques. Le but étant d'estimer les risques

de complications materno-fœtales chez les femmes enceintes intolérantes au glucose (seuil glycémique supérieur à la normale mais inférieur au seuil diagnostique du diabète).

Pour se faire, toutes les femmes participant à cette étude ont effectué une HGPO entre la 24ème et la 32ème semaine de grossesse. Celles qui lors de ce test se sont vues diagnostiquer un diabète gestationnel (par rapport aux critères OMS de diabète de l'époque) ont été écartées de l'étude pour se faire prendre en charge par le service médical approprié.

En comparant les résultats du test de résistance au glucose par rapport à différents critères de jugement (taux de césarienne, macrosomie fœtale, prématurité, dystocie des épaules), un lien linéaire a clairement été établi entre les glycémies maternelles et la morbidité materno-fœtale (28).

De nombreuses associations se sont réunies suite à la diffusion de l'étude HAPO pour réviser leurs recommandations sur le diabète gestationnel.

3.1.2 L'IADPSG (The International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups)

L'étude HAPO a permis d'avoir un regard concret sur la proportion et les effets du diabète gestationnel sur la mère et l'enfant. Avant cette étude, c'est-à-dire avant 2010, il n'y avait pas de recommandations internationales sur le sujet. Ce n'est qu'après la publication des résultats de l'étude HAPO que l'IADPSG a formulé ses recommandations par un consensus international.

L'IADPSG est une association créée dans le but d'améliorer la cohésion et la communication entre les services répartis sur l'ensemble du globe avec comme activité principale le diabète gestationnel. Elle a été créée en 1998 et est composée de 225 professionnels provenant de plus de 40 pays différents.

C’est en Juin 2008 que les membres de l’IADPSG se sont regroupés pour étudier les résultats de l’étude HAPO et d’autres recherches (1) afin de déterminer de nouvelles recommandations. Les valeurs seuils retenues sont alors :

- glycémie à jeun $\geq$ 0,92 g/l ;

Et après une charge orale de 75g de glucose :

- glycémie à 1h $\geq$ 1,80 g/l (soit 10,0mmol/l) ;
- glycémie à 2h $\geq$ 1,53 g/l (soit 8,5mmol/l).

Ces glycémies sont associées à un surrisque de 75 % de macrosomie, d’hyperinsulinisme et d’adiposité fœtale dans l’étude HAPO.

Ce n’est que peu de temps après ces recommandations internationales que les instances Françaises se sont regroupées pour réexaminer à leur tour leurs recommandations.

3.2 Recommandations Françaises.

A la suite des recommandations internationales, le CNGOF en association avec la société Francophone du Diabète se sont réunis afin d’établir les recommandations Françaises, recommandations publiées dans le rapport du 08 Décembre 2010 (16).

3.2.1 Qui diagnostiquer ?

L’objectif du diagnostic est de prévenir la morbidité materno-fœtale du diabète gestationnel et cela grâce à la mise en place précoce d’une éducation thérapeutique, d’un suivi plus soutenu de la grossesse et éventuellement d’un traitement.

Nous avons vu précédemment que les facteurs de risques augmentaient de manière significative la probabilité de développer un diabète gestationnel. Le rapport coût/efficacité

en l'absence de facteurs de risque restant encore à déterminer, il est préconisé de dépister uniquement les mères présentant au moins un des facteurs de risque suivant :

- âge maternel ≥ 35 ans ;
- IMC ≥ 25 kg/m² ;
- antécédents de diabète chez les apparentés au 1er degré ;
- antécédents personnels de diabète gestationnel ou d'enfant macrosome ;
- antécédents de mort fœtale ou périnatale.

Il est important de noter qu'idéalement, en présence de facteur de risque, un dépistage de DT2 devrait être réalisé en période préconceptionnelle. En effet, 15% des diabètes gestationnels sont en réalité des DT2 méconnus.

Il faut également être prudent avec ces recommandations car 30% des diabètes gestationnels n'auraient pas de facteur de risque (4). Une brochure provenant de la fondation mondiale du diabète (World diabetes foundation) préconise d'ailleurs un dépistage systématique pour toutes les futures mères.

Le rapport de l'IADPSG suivi par l'ADA dans son rapport de 2013 préconise également de dépister toutes les femmes enceintes entre la 24 et la 28ème SA (5).

L'ADA préconise enfin un dépistage du DT2 six à douze semaines après l'accouchement chez les femmes ayant présenté un diabète gestationnel.

L'institut de veille sanitaire (InVS) a voulu estimer la prévalence et la fréquence du dépistage du diabète gestationnel en France en 2012 et 76,1% des patientes avaient bénéficié d'un dépistage par un test d'HGPO alors que seulement 41,8% de ces femmes présentaient un des trois facteurs de risque décrit dans les graphiques. Différents graphiques résumant la fréquence de dépistage par rapport à plusieurs facteurs de risque ont été émis (figure n°2).

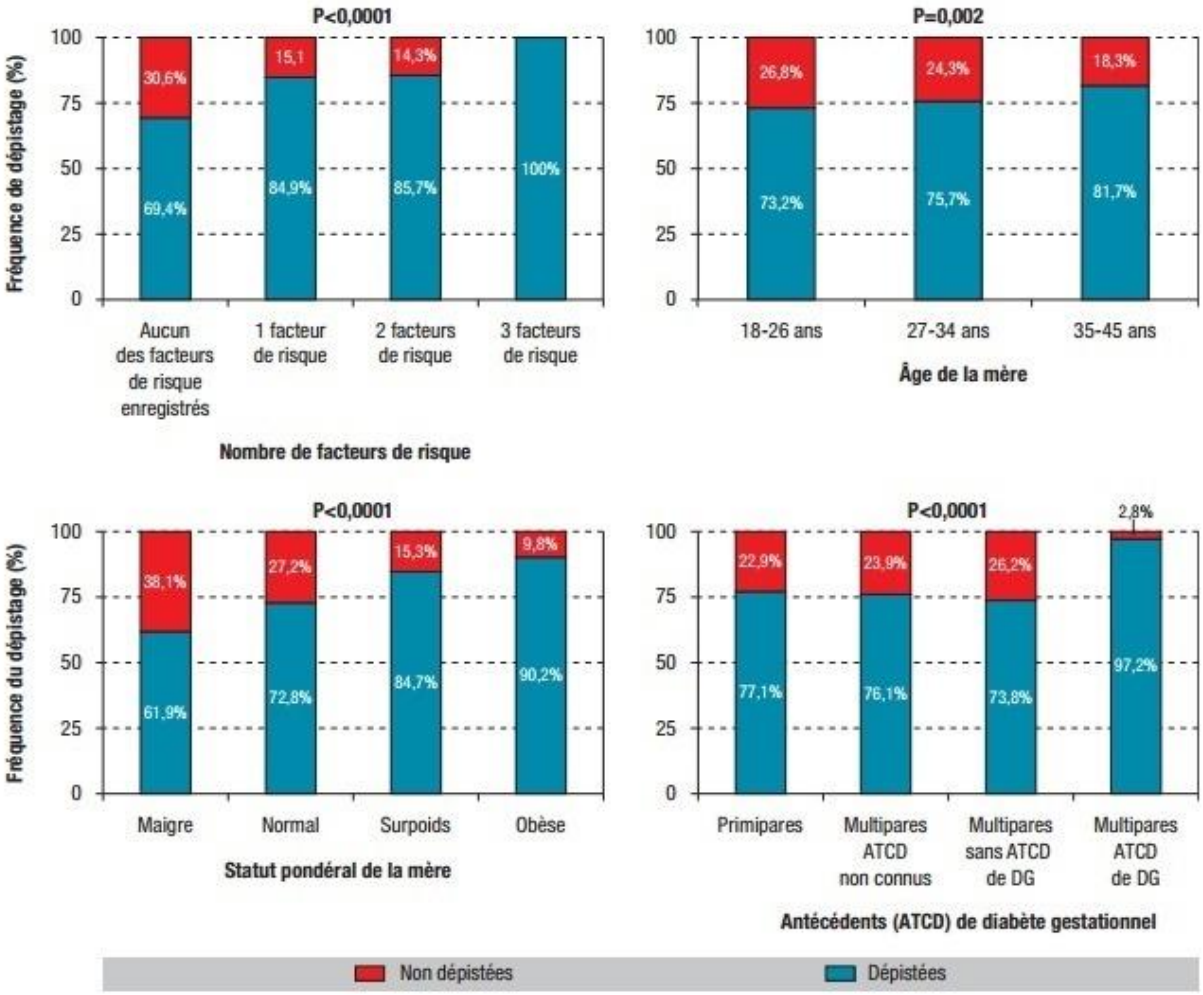


Figure n°2 : Fréquences pondérés de dépistage du diabète gestationnel en fonction des facteurs de risque de la mère en France en 2012 (29)

Malgré ce haut niveau de dépistage, 18,3% des femmes de plus de 35 ans, 15,3% des femmes en surcharge pondérale et 2,8% des femmes ayant des antécédents de diabète gestationnel n'ont pas été dépistées.

3.2.2 Méthodes de diagnostic

La méthode de diagnostic du diabète gestationnel varie en fonction de l'avancée de la grossesse.

3.2.2.1 Premier trimestre

Au 1er trimestre, la valeur seuil de la glycémie à jeun établi par l'IADPSG est de 0,92g/l. Ainsi si la glycémie plasmatique à jeun est ≥ 0.92 g/l (5.1 mmol/l) le diagnostic de diabète gestationnel est posé.

Il faut rappeler par ailleurs qu'une glycémie plasmatique à jeun ≥ 1,26g/l (7 mmol/l) établit directement le diagnostic d'un DT2 ou d'un éventuel DT1 débutant.

L' HGPO n'est pas recommandée à ce stade de la grossesse par manque d'étude.

3.2.2.2 Entre la 24 et 28ème SA

Avant 2010, deux méthodes étaient utilisées pour diagnostiquer le diabète gestationnel : la méthode à un temps et la méthode à deux temps.

- La méthode à un temps ou méthode de l'HGPO consiste à faire ingérer 75 g de glucose à la mère après un jeûne nocturne de 8h minimum. Il s'en suit une mesure de la valeur glycémique 1h puis 2h après ;
- La méthode à deux temps consiste, elle, à faire ingérer dans un premier temps 50 g de glucose qu'importe le moment de la journée. Une mesure de la glycémie est faite 1h après. Le résultat est positif si la glycémie est ≥ 1,30 g/l. Si le premier test s'avère positif, un deuxième test doit être réalisé dans les sept jours qui suivent. Celui-ci consiste alors à faire ingérer 100g de glucose à la parturiente après un jeûne nocturne de 8h minimum avec mesure de la glycémie 1h, 2h et 3h après l'ingestion de glucose.

Depuis 2010, la méthode en un temps (HGPO avec 75g de glucose) est recommandée par le CNGOF. Elle a été préférée à la méthode en deux temps pour son meilleur suivi (pas de perdues de vue) et sa meilleure tolérance.

3.2.3 Valeurs seuils de diagnostic en France

Le CNGOF a pris par accord professionnel la décision de suivre les recommandations de l'IADPSG en fixant les valeurs suivantes comme critères de diagnostic de diabète gestationnel :

- glycémie à jeun $\geq$ 0,92g/l (soit 5,1 mmol/l) ;

Et après charge orale de 75g de glucose :

- glycémie à 1h $\geq$ 1,80g/l (soit 10,0mmol/l) ;
- glycémie à 2h $\geq$ 1,53g/l (soit 8,5mmol/l).

Une seule valeur anormale porte le diagnostic de diabète gestationnel.

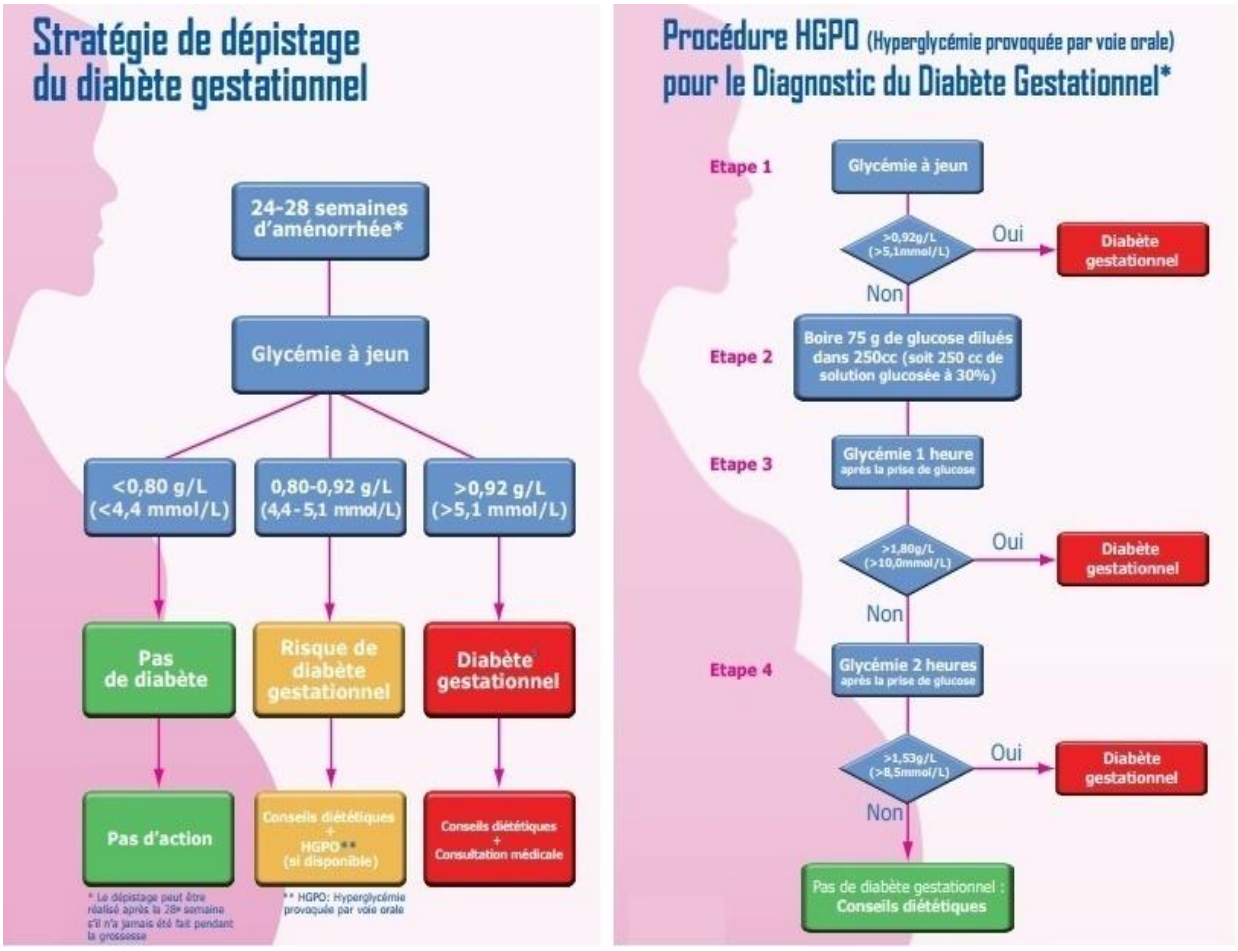


Figure n°3 : stratégie de dépistage du diabète gestationnel (27)

Une étude algérienne (30) portant sur 1680 femmes sur une durée de 6 ans a montré l'intérêt des critères de l'IADPSG (glycémie à jeun ≤ 0,92 g/l et/ou glycémie à 2h ≤ 1,53 g/l) par rapport aux critères de l'OMS (glycémie à jeun ≤ 1,26 g/l et/ou glycémie à 2h ≤ 1,40 g/l).

Les critères de l'IADPSG permettent en effet de diagnostiquer un plus grand nombre de diabètes gestationnels ce qui permet de soigner ou de prévenir d'avantage de complications liées à ce diabète gestationnel (tableau n°2).

Tableau n°2 : taux de complications (en %) en fonction des critères IADPSG ou OMS (29)

	Critères OMS	Critères IADPSG
Diabète gestationnel	9,57 %	19,6 %
Prééclampsie	4,68 %	12 %
Césariennes	24,3 %	47,3 %
Macrosomie	6,7 %	22,3 %
Prématurité	2,3 %	4,2 %

Il est important de mentionner que la mesure de l'HbA1c n'est pas reconnue comme méthode de diagnostic de diabète gestationnel en France actuellement. Elle l'est en revanche aux Etats-Unis.

Pourtant, certaines études montrent l'intérêt du taux de l'HbA1c pour identifier les femmes à risque élevé de complications materno-fœtales (macrosomie, prééclampsie) (31).

Grâce aux critères IADPSG, la morbidité materno-fœtale a fortement diminué. Une maladie diagnostiquée est une maladie mieux traitée. Mais quels sont les mécanismes amenant une femme enceinte à déclencher un diabète gestationnel ?

4. Physiopathologie du diabète gestationnel

La grossesse est un bouleversement pour l'organisme de la mère. Ce bouleversement est nécessaire pour répondre aux besoins énergétiques du fœtus. Ces changements sont à la fois métaboliques, hormonaux et morphologiques.

Pour comprendre la physiopathologie du diabète gestationnel, il est important d'intégrer avant tout les mécanismes mis en jeu dans la régulation de la glycémie chez une personne normale ainsi que les modifications physiologiques chez une femme enceinte.

4.1 Régulation de la glycémie

Le glucose est le principal substrat énergétique de l'organisme. Sa concentration normale dans le sang est comprise entre 0,70 et 1,09 g/l à jeun.

La régulation de la glycémie implique l'intervention de plusieurs organes (principalement le pancréas et le foie) associés à un système de régulation hormonal (insuline et glucagon).

4.1.1 Organes impliqués

4.1.1.1 Le pancréas

Le pancréas est un organe qui a deux fonctions : une fonction exocrine et une fonction endocrine.

La partie exocrine du pancréas sécrète dans l'intestin grêle (plus précisément le duodénum) des enzymes pancréatiques qui ont un rôle dans la digestion.

La partie endocrine produit par le biais des îlots de Langerhans l'insuline et le glucagon, des hormones nécessaires à la régulation de la glycémie dans le sang.

4.1.1.2 Le foie

Le foie a lui, un rôle dans le stockage et la libération du glucose pour l'ensemble de l'organisme. Les muscles squelettiques ont des propriétés similaires principalement pour leur consommation propre.

Pour stocker le glucose, le foie utilise la voie de la glycogénogenèse qui permet de diminuer la glycémie sanguine et de stocker l'excès de glucose dans les hépatocytes sous forme de glycogène.

A l'inverse, pour la libération de glucose dans l'organisme, il va utiliser la voie de la glycogénolyse. De plus, si les réserves hépatiques en glucose sont épuisées, le foie a la capacité de le fabriquer à partir d'autres éléments comme les acides aminés. Cette étape est appelée la néoglucogenèse.

4.1.2 Régulation de la glycémie

Une personne standard prend trois repas au cours de la journée. L'organisme stocke les nutriments ingérés lors de ces repas pour le remettre à sa disposition lors des périodes de jeûne.

4.1.2.1 Période post prandiale

Lors de la prise d'un repas, la glycémie est augmentée dans l'organisme. En réaction, le pancréas va sécréter de l'insuline qui est hypoglycémiante.

Elle va favoriser l'entrée du glucose dans toutes les cellules de l'organisme et inciter à son utilisation. De plus, l'insuline active la voie de la glycogénogénèse hépatique et musculaire.

Le tout participe à la baisse du niveau glycémique de l'organisme.

4.1.2.2 Période de jeûne

A l'inverse, pendant une période de jeûne, le niveau glycémique dans le sang est bas. Le pancréas sécrète alors le glucagon, hormone hyperglycémiante.

Le glucagon active les voies de la glycogénolyse et de la néoglucogenèse au niveau hépatique. Cela augmentera la disponibilité du glucose pour l'organisme.

4.2 Modifications physiologiques liées à la grossesse

Pendant la grossesse, la mère a besoin d'assimiler plus d'énergie (grâce à l'alimentation) et d'en restituer d'avantage pour le développement du fœtus. Son organisme devra alors s'adapter pour répondre à ces nouveaux besoins tout en préservant son homéostasie énergétique.

4.2.1 Régulation de la glycémie lors de la grossesse

L'adaptation de l'organisme maternel à la grossesse se résume en deux phénomènes :

- l'augmentation de la production d'insuline (dès les premières semaines de grossesse) ;
- l'augmentation de l'insulinorésistance (à partir du second trimestre).

Ces adaptations influent sur le métabolisme du glucose dans l'organisme maternel durant toute la durée de la grossesse. Ce sont des phénomènes transitoires et réversibles après l'accouchement.

4.2.1.1 Premier trimestre

En première partie de grossesse, seule l'insulinémie est augmentée. Cette augmentation est progressive et se poursuit tout au long de la grossesse. Le taux d'insuline dans le sang est d'ailleurs multiplié par deux entre le premier et le dernier trimestre de la grossesse.

Dans les premières semaines de grossesse, la glycémie se trouvera alors plus basse chez une femme enceinte que chez cette même femme non enceinte. L'anabolisme (la mise en réserve des nutriments) sera alors accéléré. Au cours de la première partie de grossesse, la prise de poids de la mère (4-5 kg normalement) est surtout liée à de la réserve lipidique.

Pour rappel, les valeurs normales de glycémie à jeun chez une personne normale sont situées entre 0,70 et 1,09 g/l. Chez une femme enceinte, la glycémie à jeun doit être < 0,92 g/l.

4.2.1.2 A partir du second trimestre

Au second trimestre de la grossesse, c'est le catabolisme qui est facilité : une insulinorésistance se met en place et augmentera pendant toute la grossesse. Cela conduira à une augmentation de la disponibilité du glucose pour le fœtus, permettant d'optimiser sa croissance.

Il y aura alors une majoration de l'insulinosécrétion (déjà plus prononcée par rapport à une femme non enceinte) en réponse à l'augmentation de l'insulinorésistance (réponse physiologique de l'organisme pour le maintien de l'homéostasie de la glycémie). La prise de poids est plus conséquente en fin de grossesse (1 à 2 kg par mois) et « profite » essentiellement au fœtus et au placenta.

Ces adaptations de l'organisme de la femme enceinte sont le résultat de multiples changements au niveau de différents organes, glandes et tissus.

4.2.2 Augmentation de l'insulinémie.

L'augmentation de l'insulinémie à jeun est la première modification métabolique de la femme enceinte.

Le schéma insulinique des patientes avec un DT1 antérieur à la grossesse aide à constater l'évolution des besoins insuliniques au cours des 9 mois de gestation (figure n°4).

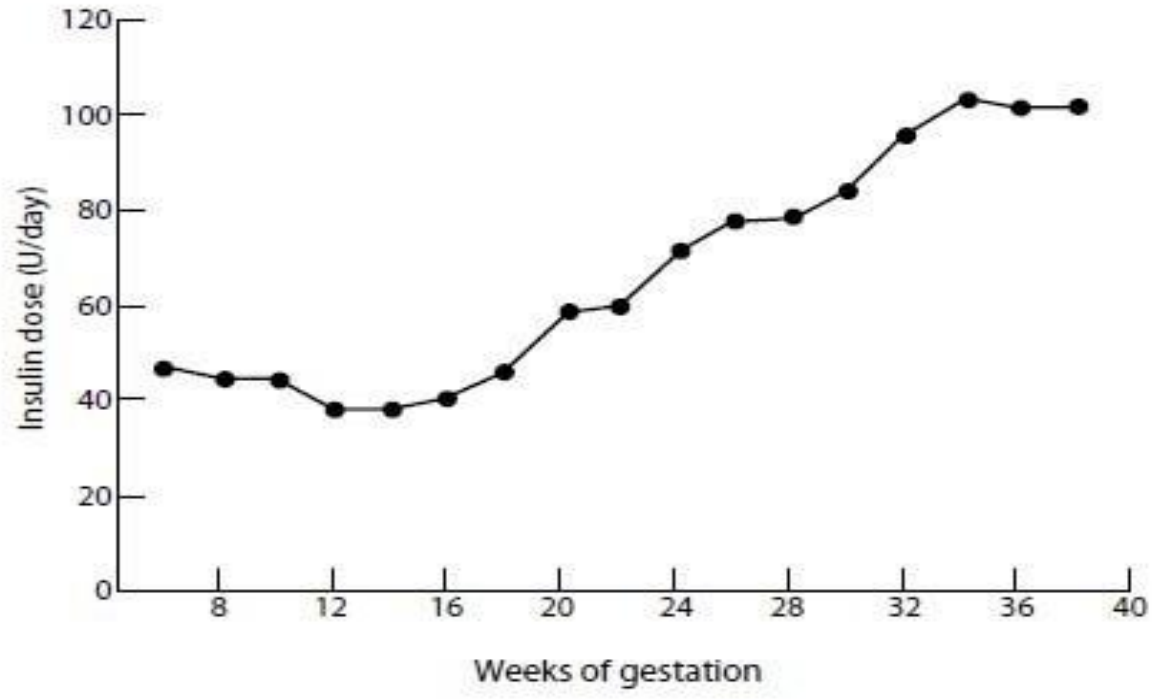


Figure n°4 : Changements des besoins usuels en insuline chez une patiente enceinte atteinte d'un DT1 avant la grossesse (44)

Nous remarquons par la même occasion la hausse rapide des besoins en insuline vers la 24ème semaine de gestation, correspondant au moment où l'insulinorésistance augmente à son tour et au moment où le diabète gestationnel se déclare.

Plusieurs facteurs interviennent pour conduire à une hausse de la production d'insuline comme l'augmentation de l'insulinosecrétion, la diminution de la dégradation de l'insuline ou encore l'action des hormones liées à la grossesse.

4.2.2.1 Augmentation de l'insulinosecrétion.

Lors d'une grossesse, la sécrétion d'insuline par les cellules β des îlots de Langerhans est augmentée (32). Ce phénomène est observé grâce à un taux en proinsuline (précurseur de l'insuline) plus élevé chez les femmes enceintes.

Pour expliquer la hausse de la sécrétion d'insuline, une modification structurelle et fonctionnelle des îlots de Langerhans se produit. Beaucoup d'études effectuées sur des rongeurs ont prouvé que la masse globale des îlots de Langerhans augmentait lors de la grossesse (30) : il y a à la fois une hyperplasie (augmentation du nombre), une hypertrophie (augmentation de taille) et une diminution de leur apoptose.

De plus, le seuil de glucose incitant une sécrétion d'insuline est abaissé (33). Le pancréas de la femme enceinte a alors une meilleure sensibilité face au glucose. S'en suivra une glycémie à jeun plus basse et un pic insulinique postprandial plus rapide et plus élevé. Cette dernière tendance augmente tout au long de la grossesse et est aussi réversible.

4.2.2.2 Diminution de la dégradation de l'insuline.

Chez la femme enceinte, le placenta a certes un rôle dans la dégradation de l'insuline mais cette activité est négligeable. Pour ce qui concerne le foie, par contre, il semblerait que, durant la grossesse, l'activité des hépatocytes dans l'élimination de l'insuline soit diminuée (32).

4.2.2.3 L'action des hormones liées à la grossesse

Les hormones ont un rôle clé dans la grossesse. Deux d'entre-elles (la progestérone et la prolactine) jouent un rôle dans l'augmentation de la sécrétion d'insuline (tableau n°3).

Tableau n°3 : le potentiel diabétogène des hormones pendant la grossesse. (37)

Hormone	Pic (semaine)	Activité diabétogène
Prolactine	10	Faible
Œstradiol	26	Très faible
HPL	36	Modéré
Cortisol	26	Très forte
Progestérone	32	Forte

La progestérone : fabriquée à l'origine par le corps jaune puis en relais par le placenta, la progestérone voit son taux augmenté à partir du 65ème jour de grossesse pour atteindre son maximum à la 32ème semaine de grossesse. Elle permet d'augmenter jusque 60% la réponse insulinosécrétoire liée au glucose (34).

La prolactine : la prolactine est produite par l'antéhypophyse. Sa concentration augmente pendant toute la grossesse (d'un facteur 5 à 10), qu'elle soit pathologique (diabète gestationnel) ou non (35). La prolactine augmenterait la communication intracellulaire des îlots de Langerhans entraînant leur hypertrophie.

4.2.2.4 D'autres facteurs entreraient en compte dans l'hyperinsulinisme.

L'amyline est un peptide qui pourrait influencer la sécrétion d'insuline et/ou de proinsuline. Les facteurs génétiques entreraient également en compte. Des études sur la mutation de gènes intervenant dans l'expression d'enzymes pancréatiques ou hépatiques comme la glucokinase ont été menées (36). Mais il n'y a pas assez de preuve à ce jour pour confirmer leur rôle dans l'hyperinsulinisme.

Un autre phénomène se met en place au cours de la grossesse pour augmenter la disponibilité nutritionnelle au fœtus : l'augmentation de l'insulinorésistance.

4.2.3 Augmentation de l'insulinorésistance

Une insulinorésistance se met en place à partir du 2ème trimestre de la grossesse augmentant la disponibilité du glucose pour le fœtus. C'est également un processus physiologique et réversible. La résistance à l'insuline est jusqu'à trois fois supérieure chez la femme enceinte que chez une femme non enceinte (35).

Bergman a créé une modélisation mathématique : le minimal model de Bergman (37). C'est un système prenant en compte la cinétique de l'insulinémie et celle de la glycémie après hyperglycémie provoquée par voie intraveineuse. Il permet d'obtenir deux indices : l'indice SI (sensibilité des tissus à l'insuline) et l'indice SG (effet du glucose sur sa propre élimination). En s'appuyant sur cette méthode, il s'avère que la sensibilité à l'insuline des

femmes enceintes est fortement réduite au cours du 3ème trimestre. En effet, une femme enceinte peut voir sa sensibilité à l'insuline diminuée de 60% par rapport à une femme qui n'est pas enceinte (38).

Ce phénomène est causé lui aussi par l'intervention de plusieurs facteurs hormonaux et cellulaires.

4.2.3.1 Facteurs hormonaux liés à la grossesse

Plusieurs hormones ont un rôle dans le développement de l'insulinorésistance (tableau n°3), notamment le cortisol et l'hormone lactogène placentaire (HPL).

Le cortisol : le cortisol est une hormone sécrétée par la zone fasciculée du cortex des glandes surrénales. Il a un rôle primordial dans l'augmentation de la glycémie. Au cours de la grossesse, son taux augmente jusqu'à atteindre une concentration 2,5 fois plus élevée que la normale. Des expériences augmentant la concentration de cortisol dans l'organisme ont montré que sous l'influence du cortisol, l'organisme développait une insulinorésistance en atténuant sa sensibilité à l'insuline (39).

Hormone lactogène placentaire : l'hormone lactogène placentaire ou HPL ou encore Hormone Chorionique Somatotrophique (HCS) est une hormone produite au niveau du placenta par le syncytiotrophoblaste. Elle est produite à partir du 13ème jour de grossesse et sa concentration augmente jusqu'à la 36ème semaine de gestation. Structurellement, elle est proche de l'hormone de croissance hypophysaire. Son rôle est essentiellement d'assurer l'apport continu de nutriment à destination du fœtus. En effet, cette hormone présente une activité lipo et protéolytique ainsi qu'une activité hyperglycémiante. Son taux est identique que la femme présente un diabète gestationnel ou non.

La progestérone : la progestérone jouerait également un rôle dans la résistance des tissus périphérique à l'insuline (40).

Remarque : la concomitance entre les pics hormonaux (tableau n°3), les tests de dépistage et la date à laquelle la tolérance au glucose se détériore (entre les 24 et 28èmes semaines d'aménorrhées ou SA) est très claire.

4.2.3.2 Modifications post-récepteur

Les causes exactes de l'insulinorésistance ne sont pas encore tout à fait comprises et élucidées. Bien qu'il y ait débat et contradiction sur une modification de la liaison Insuline-Récepteur pendant la grossesse, il ne fait pas de doute qu'un phénomène d'insulinorésistance intervient au niveau post-récepteur (39). Le récepteur à l'insuline est constitué de 4 sous-unités : 2 chaînes α extracellulaires et 2 chaînes β transmembranaires. Il appartient à la famille des récepteurs de facteurs de croissance et possède une activité tyrosine kinase intracellulaire. Une fois activé (par l'insuline), le récepteur à insuline (IR) va activer, grâce à son activité tyrosine kinase présente sur ses chaînes β, différents substrats. C'est une activation par phosphorylation.

Ces substrats auront alors différents rôles dans la cellule comme la transmission de signal, l'activation de l'expression d'un gène etc.… (figure n°5). Un des principaux substrats est l'*insulin receptor substrate 1* (IRS-1). Il complète la voie de signalisation de l'IR.

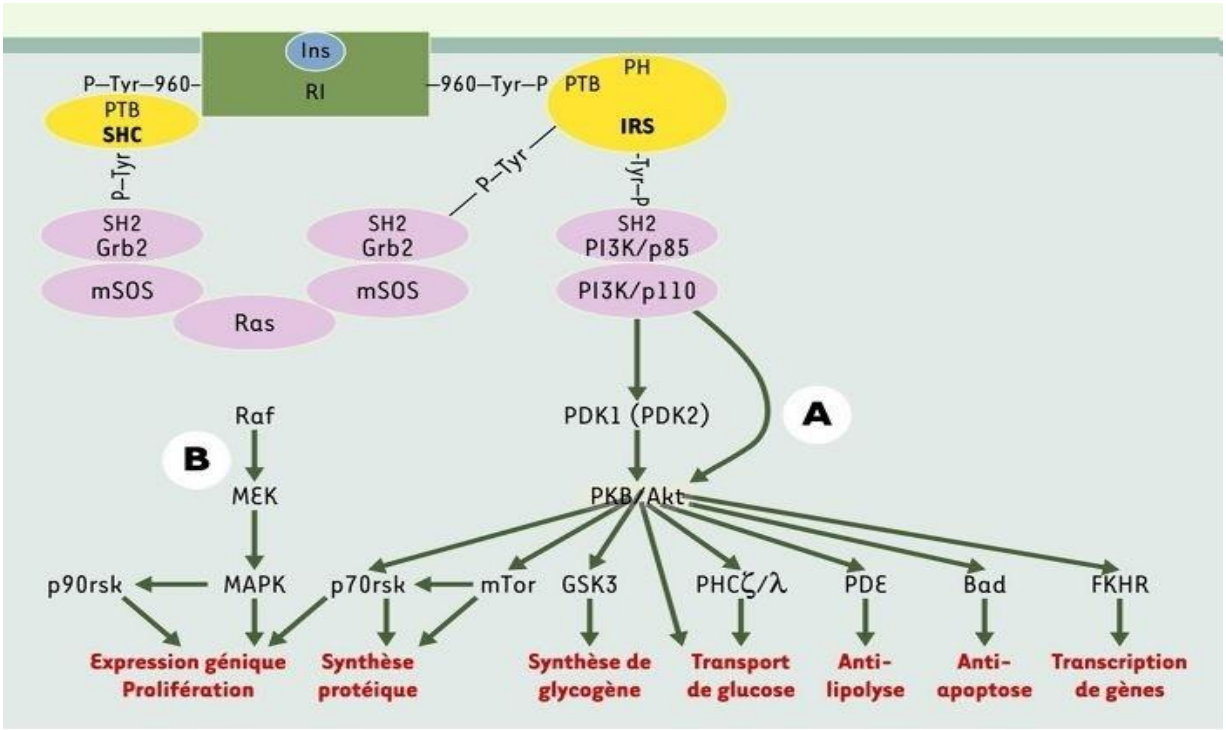


Figure n°5: principales voies de signalisation de l'insuline : voies PI3 kinase et MAP kinase (39)

Plusieurs travaux ont ainsi démontré une diminution de l'activité tyrosine kinase des récepteurs à l'insuline lors de la grossesse.

Par exemple, une étude a comparé l'activité des transporteurs du glucose et la phosphorylation du substrat IRS-1 dans les fibres musculaires squelettiques d'un groupe de 11 femmes non enceintes et de 11 femmes enceintes (41). Le transport du glucose a été diminué de 32% ($P < 0,05$) dans le groupe des femmes enceintes par rapport aux femmes non enceintes. La phosphorylation du substrat IRS-1 a également diminué traduisant une baisse du taux de substrat IRS-1 d'environ 23% dans les cellules musculaires squelettiques des femmes enceintes par rapport aux femmes non enceintes.

Chez la rate gestante, les taux du substrat IRS-1, dont le rôle est dans la transmission cellulaire, participant à la résistance à l'insuline, sont également diminués dans les cellules hépatiques et musculaires (42).

La surexpression de la glycoprotéine PC-1 (GP PC-1) est également mise en cause. La GP PC-1 est une glycoprotéine qui aurait une action inhibitrice sur l'activité tyrosine kinase. Lors de la grossesse, son taux est supérieur au taux présent chez une femme non enceinte (43).

4.2.3.3 Modifications au niveau des tissus périphériques

Plus localement, certaines adaptations tissulaires se produisent lors de la 2ème partie de la grossesse :

- au niveau des hépatocytes, l'effet inhibiteur de l'insuline sur la production de glucose diminuerait. En effet, chez les lapines gestantes une diminution de l'inhibition de la néoglucogenèse hépatique par l'insuline a été constatée (44) ;
- dans les adipocytes, une réduction de l'entrée du glucose due à la baisse du nombre de transporteurs GLUT 4 est constatée. A l'inverse, l'insuline n'interviendrait pas sur l'entrée du glucose dans les hépatocytes pour la synthèse du glycogène ;
- pour ce qui concerne les rhabdomyocytes, le nombre de transporteurs GLUT 4 est normal au cours de la grossesse. Il y a en revanche une diminution de la glycolyse par diminution d'activité des pyruvates kinases et phosphofructokinase. Les cellules musculaires ont en fait modifié leur métabolisme au profit des acides gras libres (via

une augmentation de la glucose-6-phosphatase-déshydrogénase) pour rationner leur consommation en glucose.

Les modifications subies par l'organisme de la femme enceinte permettent ainsi de fournir l'ensemble des éléments nutritifs nécessaires au développement fœtal sans pour autant porter atteinte à sa propre intégrité. En effet, l'augmentation de la production insulinique permet dès le commencement de la grossesse de prévoir les réserves énergétiques nécessaires mais également de contrer l'insulinorésistance qui se met secondairement en place. Grâce à cela, la disponibilité du glucose sera augmentée tout en maintenant l'homéostasie glucidique de la mère.

Or, quelques fois, l'organisme maternel ne parvient pas à maintenir son équilibre glycémique face à ces modifications. A partir de là, la glycémie se trouvera plus élevée que la normale : c'est un diabète gestationnel.

4.3 Physiopathologie du diabète gestationnel

L'insulinosécrétion et la résistance à l'insuline sont les facteurs clés de l'adaptation physiologique de la grossesse. Le diabète gestationnel est la conséquence de l'altération d'au moins un de ces facteurs. La physiopathologie du diabète gestationnel se résume alors soit à une résistance à l'insuline accentuée ou bien à une insulinosécrétion insuffisante.

L'insulinosensibilité se dégrade entre les 24 et 28èmes SA. C'est la raison pour laquelle le dépistage par la méthode de l'HGPO est réalisé à cette période.

De nombreux ouvrages décrivent l'insulinosécrétion comme principal facteur défaillant. L'insulinorésistance est augmentée mais de façon moindre. En 1988 déjà, les études suspectaient l'insulinorésistance combinée à une baisse de la sécrétion insulinique (associé également au surpoids) comme responsables du diabète gestationnel (45). Ils pointaient également l'aspect réversible de cet état hyperglycémique.

4.3.1 Anomalies liées à l'insulinorésistance

Comme dit précédemment, l'insulinorésistance pathologique n'est pas le principal facteur d'un diabète gestationnel. Quelques points prouvant l'accentuation de cette dernière méritent néanmoins d'être cités.

Pendant la grossesse, le nombre de transport de glucose ainsi que le taux de substrat IRS-1 sont diminués par rapport à une femme non enceinte (cf. 4.2.3.2 Modifications post-récepteur). En comparant un groupe de femmes enceintes normotolérantes à un groupe de femmes enceintes avec diabète gestationnel, ces taux sont encore plus bas. En effet, le transport du glucose a été diminué de 54% ($P < 0,05$) dans le groupe des femmes enceintes avec diabète gestationnel par rapport aux femmes non enceintes (rappel : 32% dans le groupe des femmes enceintes normotolérantes). La phosphorylation du substrat IRS-1 a également diminué traduisant une baisse du taux de substrat IRS-1 d'environ 44% dans les cellules musculaires squelettiques des femmes enceintes avec diabète gestationnel par rapport aux femmes non enceintes (23% pour les femmes enceintes normotolérantes) (41).

De plus, le taux de GP PC-1 est augmenté de 63% ($p < 0,005$) par rapport au taux d'une femme enceinte normotolérante et de 206% ($p < 0,001$) par rapport à une femme non enceinte.

Les publications sur la sensibilité à l'insuline des femmes enceintes avec diabète gestationnel ou normotolérantes par rapport aux femmes non enceintes sont contradictoires. Certaines semblent trouver une sensibilité à l'insuline inchangée chez les femmes enceintes (diabétiques ou non) par rapport aux femmes non gestantes (46). A l'inverse, une altération de la sensibilité à l'insuline chez les femmes enceintes saines (66%, ($p < 0,05\%$)) et les femmes avec un diabète gestationnel (84%, ($p < 0,05\%$)) par rapport à des femmes non enceintes est démontrée dans d'autres parutions (47).

La dégradation hépatique de l'insuline est par contre identique chez toutes les femmes enceintes (mais 30% inférieure aux femmes non enceintes).

L'augmentation de l'insulinorésistance demande une augmentation de l'insulinosécrétion. Or quelque fois, la réponse physiologique est insuffisante.

4.3.2 Anomalies liées à l'insulinosécrétion

Les résultats des recherches basées sur la comparaison de l'insulinémie à jeun entre les femmes normotolérantes et les femmes avec un diabète gestationnel divergent là aussi en fonction des auteurs. Certaines trouvent un taux d'insuline sanguin plus élevé chez les femmes présentant un diabète gestationnel (48), d'autres trouvent un résultat semblable (49).

La sécrétion d'insuline et les mécanismes de régulation de la glycémie subiraient, eux, des modifications lors d'un diabète gestationnel par rapport à une femme enceinte normotolérante. Une étude récente aurait trouvé un métabolite présent en plus grande quantité chez les femmes avec un diabète gestationnel révélant un dysfonctionnement des cellules β. Il s'agit du CMPF : l'acide 3-carboxy-4-méthyl-5-propyl-2-furanpropanoïque (35).

L'apport alimentaire déclenche physiologiquement un pic insulinique. Ce pic insulinique est, comparativement aux femmes présentant un diabète gestationnel, plus élevé et plus rapide chez les femmes enceintes normotolérantes (50).

De plus, lors d'un diabète gestationnel, la sensibilité des îlots de Langerhans au glucose est diminuée de 40 à 50% ($p < 0,01$) par rapport aux femmes enceintes normotolérantes et aux femmes non enceintes (47).

Ces deux facteurs cumulés traduisent l'incapacité du pancréas à sécréter l'insuline en quantité suffisante dans le diabète gestationnel pour maintenir l'homéostasie de la glycémie.

Enfin l'hypothèse d'une mutation génétique est fortement suspectée dans le déficit pancréatique. Bien que cette affirmation soit contredite dans d'autres études, le gène de la glucokinase localisé sur le chromosome 7 pourrait être à l'origine de certaines formes autosomiques dominantes de diabète gestationnel ou de DT2 (51) et notamment de type MODY 2 (Maturity onset diabetes of the young), diabète de la maturité chez le jeune : la survenue de cette hyperglycémie est très précoce puisque les mutations de la glucokinase modifient le glucose sensor de la cellule β pancréatique et donc le seuil à partir duquel se déclenche la sécrétion d'insuline. En 1993 une recherche estimait que la prévalence de cette mutation chez les sujets diabétiques de type 2 serait de 1/2500 (36).

Ces anomalies ne sont en fait que des majorations (résistance insulinique) ou des réductions (pic insulinique) de modifications physiologiques liées à la grossesse. Elles peuvent conduire selon leur degré à des complications chez la mère ou l'enfant.

5. Conséquences du diabète gestationnel

Une grossesse avec diabète est une grossesse à risque. Elle nécessite une surveillance accrue pendant tout son déroulement pour déceler d'éventuelles complications.

La tératogénicité de l'hyperglycémie trouverait son explication dans :

- la perte d'activité des protéines sanguines due à leur glycosylation ;
- l'augmentation des corps cétoniques et l'hyperglycémie modifieraient également le métabolisme cellulaire. Des perturbations biochimiques s'en suivent, menant à l'augmentation de la production de radicaux libres et à l'installation d'un stress oxydatif entraînant une augmentation de l'apoptose cellulaire (52) ;
- enfin, l'hyperglycémie chronique impacterait la synthèse de l'ADN embryonnaire.

Comme dit précédemment, le diabète gestationnel est un état hyperglycémique chronique. Ses conséquences peuvent survenir à chaque étape du développement du fœtus mais également en post partum.

5.1 Conséquences au cours de la grossesse

Le diabète gestationnel est un déséquilibre métabolique perturbant à la fois le développement fœtal et l'homéostasie maternelle.

5.1.1 Conséquences chez l'embryon et le fœtus

Contrairement à l'insuline, le glucose traverse librement la barrière fœtoplacentaire. Le passage se fait par transport facilité via des transporteurs GLUT1. Cela permet un transfert de

glucose de type passif gradient dépendant. De ce fait, les glycémies maternelles et fœtales vont en permanence s'équilibrer grâce au transfert du glucose à travers la barrière placentaire.

Au cours du 1er trimestre, l'hyperglycémie maternelle donne lieu à une hyperglycémie fœtale. Mais dès que le fœtus produit son insuline, au cours du second trimestre, l'hyperglycémie maternelle conduira à un hyperinsulinisme fœtal réactionnel entraînant l'essentiel des complications.

L'insuline est une hormone anabolisante et essentielle au développement du fœtus :

- elle augmente l'entrée et l'utilisation des nutriments ;
- elle a un pouvoir mitogène sur les cellules ;
- elle augmente la production d'IGF-1 (facteur de croissance lié à l'insuline).

Sa concentration trop élevée donne lieu à une organomégalie (malformations notamment cardiaque) et une hypertrophie du tissu adipeux (macrosomie).

L'augmentation du métabolisme oxydatif est un autre effet de l'hyperinsulinisme, entraînant des perturbations métaboliques (polyglobulie, hyperbilirubinémie).

5.1.1.1 Mort fœtale

Au niveau mondial, la prévalence de mort fœtale in utéro (MFIU) est estimée à 2%, taux établi à partir d'un terme de 28 SA ou d'un poids fœtal supérieur à 1kg. Il est cependant fonction du niveau de développement des pays. Les pays à haut revenu voient la prévalence des MFIU plutôt autour de 0,5% (53).

Les recherches bibliographiques qui ont fait un état des lieux des facteurs de risque pour les MFIU n'ont pas trouvé de lien entre le risque de MFIU et le diabète gestationnel.

Par contre, d'autres facteurs ont une influence néfaste :

- le poids maternel : le lien retrouvé entre l'augmentation du risque de MFIU et l'importance de l'obésité est linéaire ;
- le tabagisme : c'est quant à lui un lien dose-dépendant. Il y aurait dans les pays développés environ 15% des femmes enceintes qui consomment du tabac de manière active ce qui provoquerait 4 à 7 % des MFIU ;
- l'âge maternel : le risque de MFIU est augmenté de 65% chez les femmes de plus de 35 ans (54) ;
- comorbidités maternelles préexistantes : un diabète préexistant ou encore une hypertension artérielle (HTA) chronique présente un surrisque de MFIU.

Peuvent être cités également, la primiparité, le niveau socio-économique, l'hypertension artérielle gravidique (HTAG), l'antécédent de complications obstétricales….

Le lien entre MFIU et diabète gestationnel a été longtemps supposé car nombre de ces facteurs de risque sont identiques.

Dans son dernier rapport sur les pertes de grossesse (2014), le CNGOF ne fait pas de lien entre le diabète gestationnel et un risque accru de MFIU (55).

L'étude ACHOIS (56), une étude multicentrique et randomisée faite en 2005 en Australie a cherché l'intérêt d'une prise en charge intensive dans le diabète gestationnel. Mille femmes ont participé à cette étude dont 490 femmes traitées intensivement et 510 qui ont subi le traitement dit de routine. Au final le groupe de femme avec un traitement de routine a connu 5 décès périnataux contre zéro dans le groupe traité. Ce résultat n'était cependant pas significatif.

5.1.1.2 Malformations

Là encore, cette complication voit plutôt son origine dans un diabète préexistant méconnu ou non contrôlé plutôt qu'un diabète gestationnel diagnostiqué au 2ème ou 3ème trimestre de la grossesse. Nous avons vu dans le chapitre des définitions le lien linéaire entre le taux de malformation fœtale et le taux d'HbA1c (figure n°1).

La formation des organes (ou organogénèse) se déroule lors des deux premiers mois de grossesse. Cette étape est primordiale pour le passage du stade embryon au stade fœtus. L'hyperglycémie à ce moment du développement peut être responsable de malformations. Ces malformations ne sont pour autant pas spécifiques au diabète à cause de la précocité de leur survenue (angiopathies, atteintes rénale ou ophtalmique). Elles seront toutefois lourdes de conséquences et responsables de 30 à 40% de la mortalité fœtale liée au diabète.

Ces malformations sont multiples, variées et touchent :

- l'appareil cardiovasculaire : le risque est multiplié par 5 en cas de diabète maternel préexistant. Les malformations les plus communes sont la communication inter-ventriculaire et la coarctation de l'aorte. D'autres malformations sont plus spécifiques au diabète : ventricules droits à double issue, transpositions des gros vaisseaux et les troncs communs artériels communs et atrésie tricuspides (57) ;
- le système nerveux central : spina bifida, hydrocéphalie, anencéphalie ;
- le squelette : dysostose, hypoplasie ou bifidité fémorale.

Concernant les malformations plus tardives, leur fréquence est directement liée au contrôle du diabète. En effet, les risques de malformation en cas de diabète gestationnel traité à l'insuline sont proches des risques liés à un diabète préexistant. A l'inverse, un diabète gestationnel ne nécessitant pas d'insuline a des risques de malformations proches de la population générale. Par exemple, un diabète gestationnel insuliné est un facteur de risque d'uropathie malformative contrairement à un diabète gestationnel ne nécessitant pas d'insuline (58).

Un type de malformation est néanmoins lié au diabète gestationnel : la malformation cardiaque. En effet, un diabète gestationnel augmente le risque de malformations cardiaques avec un OR = 1,3 [IC à 95% 1.1, 1.4] hors diabète prégestationnel (5). Elle est due à l'effet anabolisant de l'insuline. L'organomégalie touche tous les organes du fœtus à l'exception du cerveau. Le cœur fait parti des organes les plus atteints en développant de manière fréquente une cardiomyopathie hypertrophique. Le processus touche initialement le septum (vers la $20^{ème}$ SA), s'en suit le ventricule gauche puis le droit. Ces anomalies peuvent perturber le flux vasculaire intracardiaque et l'éjection du sang des ventricules (59).

En conclusion, le diabète gestationnel n'augmente que de façon modérée le risque de malformations. Un diabète préexistant, l'âge gestationnel et l'obésité maternelle sont là aussi des facteurs plus déterminants.

5.1.1.3 Macrosomie

Autre phénomène lié à l'hyperinsulinisme fœtal, l'hypertrophie du tissu adipeux a pour conséquence la naissance de nourrissons en surpoids ou bébés dits macrosomes.

La macrosomie représente entre 5% et 10% des grossesses. La HAS la définit par l'intermédiaire de deux seuils :

- un bébé dont le poids de naissance est supérieur à 4000 g ;
- un bébé avec un poids de naissance $\geq$ $90^{ème}$ percentile d'une courbe de référence de population donnée qui permet de prendre en compte le stade de la grossesse (prématurés en excès de croissance fœtale) et peut être adapté au sexe ou à une population donnée (Annexe 1).

Les courbes utilisées en France ont été établies par l'Association des Utilisateurs de Dossiers Informatisés en Pédiatrie, Obstétrique et Gynécologie (AUDIPOG) (60). Elles ont été établies en fonction de l'âge gestationnel et le sexe de l'enfant.

L'utilisation de l'IMC est également utilisée pour élaborer une courbe des distributions de l'index pondéral en fonction de l'âge gestationnel (figure n°6).

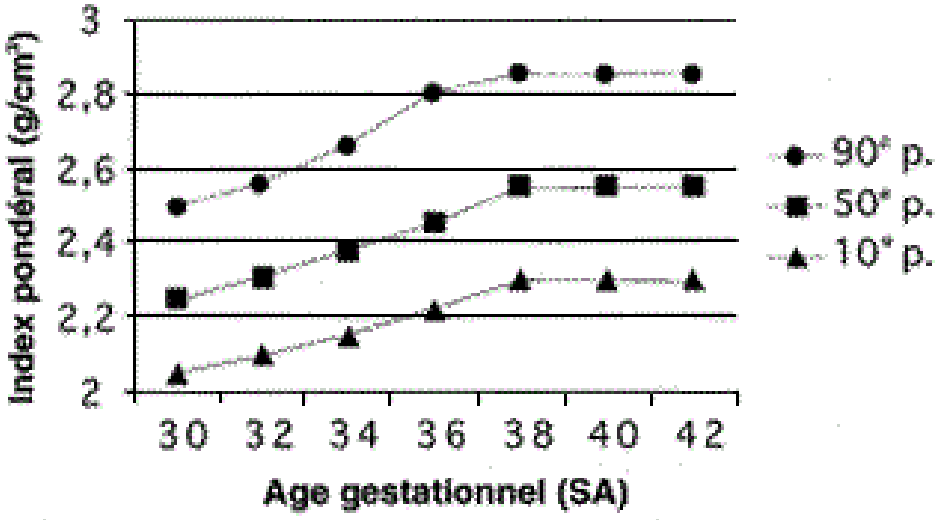


Figure n°6 : courbes des 10e, 50e, et 90e percentiles des distributions de l'index pondéral en fonction de l'âge gestationnel (53)

Cela permet de distinguer deux types de macrosomies :

- la macrosomie constitutionnelle (IMC < 90ème percentile) : le fœtus croît de façon harmonieuse. Cette forme de macrosomie reflète uniquement l'expression du potentiel génétique de l'enfant ;
- la macrosomie segmentaire (IMC ≥ 90ème percentile) : les enfants présentant ce type de macrosomie voient leur masse grasse, leurs organes ainsi que leur masse musculaire augmentés.

Le diabète gestationnel augmente le risque de macrosomie avec un OR = 1,8 [IC 95% 1,7, 1,8] (5). Les macrosomies issues de mères diabétiques sont majoritairement segmentaires. Elles représentent seulement 20% des macrosomies totales. Les autres facteurs intervenant dans la macrosomie sont les facteurs génétiques (vu précédemment), l'âge - la taille ou le poids de la mère, la prise de poids pendant la grossesse ou encore le sexe et l'âge gestationnel de l'enfant.

Dans l'étude HAPO, un lien linéaire et continu est montré entre les glycémies maternelles (via le test HGPO), les proportions de masse grasse chez les nouveau-nés (mesures

anthropométriques + plis cutanés), le taux de macrosomie et le taux d'insuline fœtale. Le taux d'insuline fœtale est mesuré par le biais du peptide C, peptide entrant dans la composition de la proinsuline, elle-même précurseur de l'insuline. Son taux est représentatif du taux d'insuline produit par le fœtus.

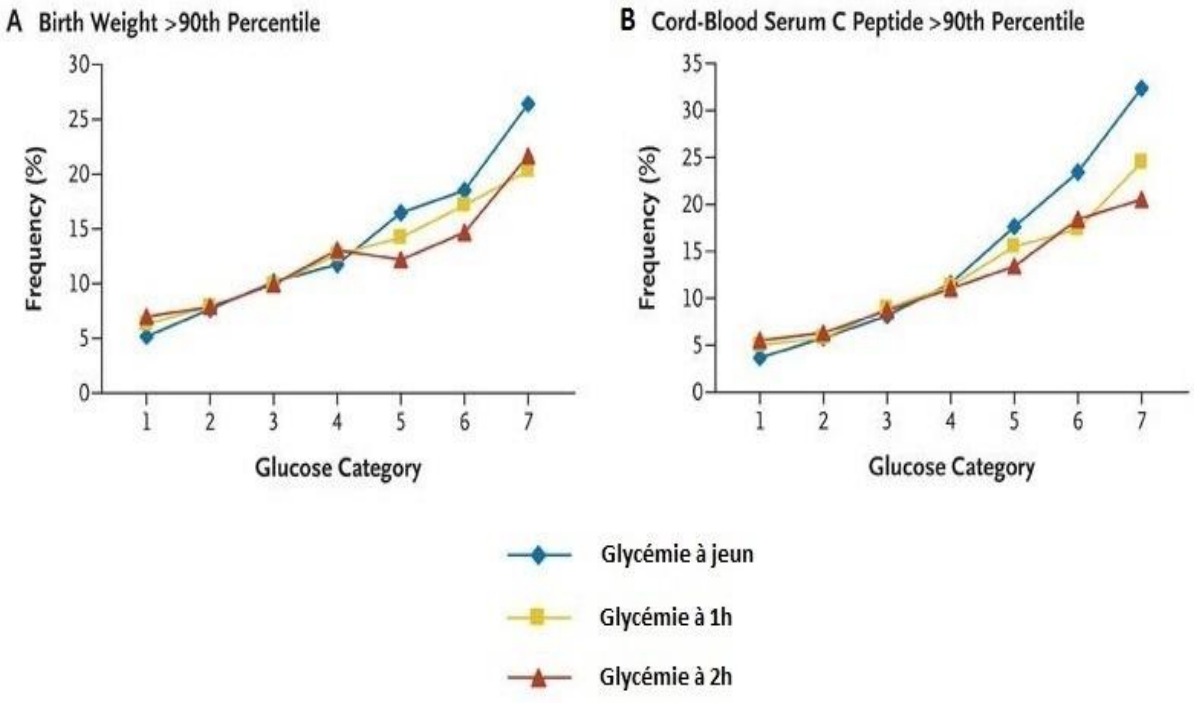


Figure n°7 : taux de macrosomie (A) et taux de peptide C dans le cordon ombilical (B) en fonction de la glycémie maternelle (27)

La macrosomie diabétique a la particularité de prédominer sur la partie supérieure du tronc. Il y a élargissement du périmètre scapulaire des bébés qui présentent une différence de mesure [épaule - tête] supérieur de 4 cm (61). De plus, les enfants issus d'une grossesse diabétique avec un poids normal voient également leur périmètre scapulaire élargit par rapport aux nouveau-nés issus d'une grossesse non diabétique.

Beaucoup de complications fœtales et maternelles découlent de la macrosomie lors de l'accouchement (dystocie des épaules (DE), lésions d'étirement du plexus brachial, hémorragies…).

Le traitement spécifique du diabète gestationnel diminue de façon significative l'incidence de la macrosomie et donc de ses complications. Une méta-analyse de cinq essais contrôlés randomisés a pu montrer une diminution significative de la macrosomie après traitement avec un OR = 0,38 [IC à 95% (0,30 - 0,48)] (figure n°8).

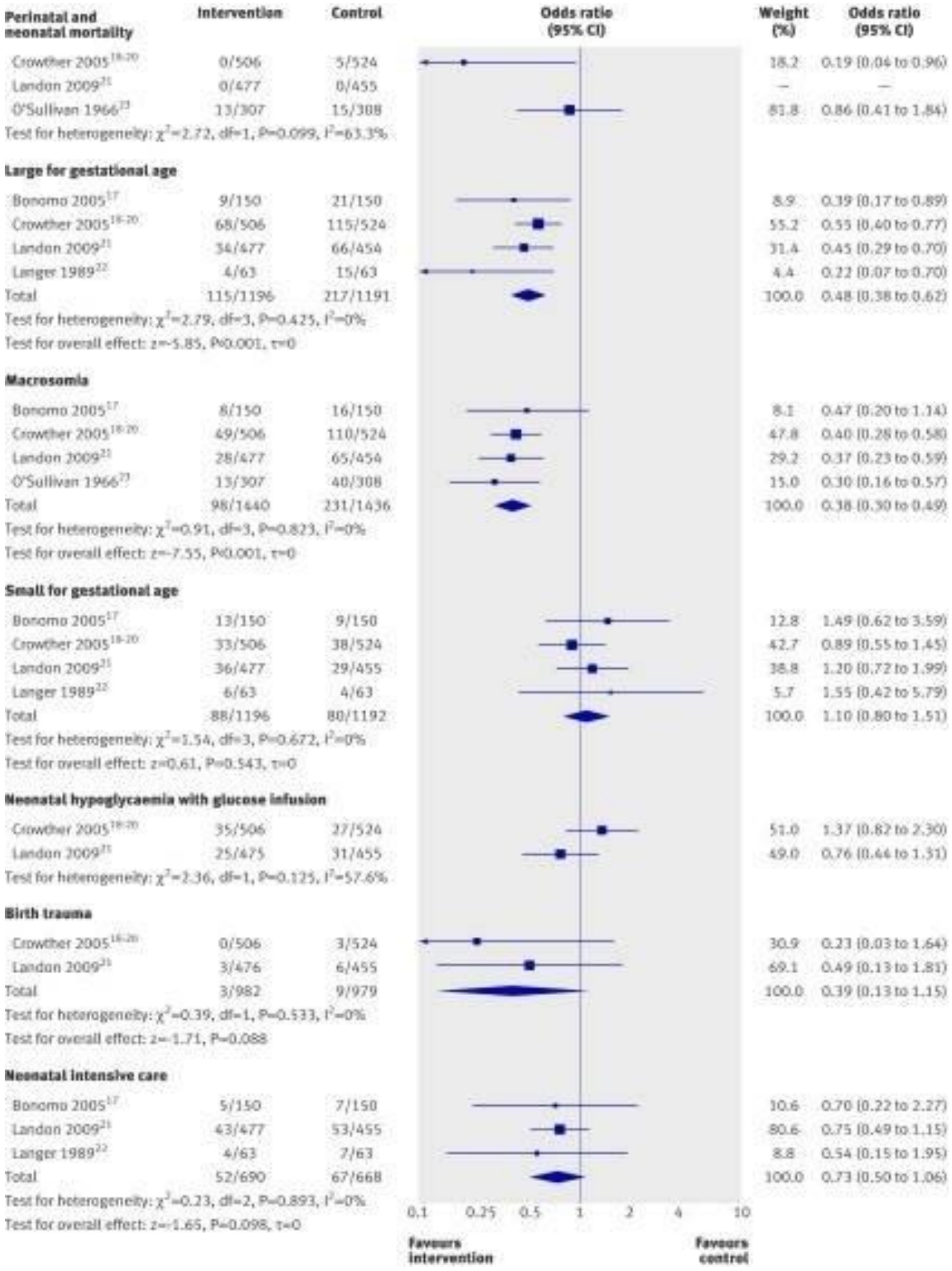


Figure n°8 : amélioration des complications liées au diabète gestationnel avec un traitement intensif (55)

5.1.1.4 Prématurité

Le diabète gestationnel augmenterait le risque de prématurité avec un OR = 1,3 [IC à 95% 1,3 – 1,4] (5).

Le nombre de prématuré en France est estimé à 60000 enfants par an, soit 7,4% (62). Le terme de naissance prématurée correspond à toute naissance se produisant avant la 37ème SA révolues. Il existe deux types de prématurité, la prématurité spontanée et la prématurité induite. Il n'y a pas une forme plus fréquente que l'autre.

La prématurité spontanée correspond à une mise en travail spontanée ou une rupture prématurée des membranes. Une étude comprenant 46230 grossesses montre une augmentation du nombre d'accouchement prématuré spontané en lien avec la glycémie maternelle. Le risque relatif est de 1,42 en cas de diabète gestationnel (63).

La prématurité induite est un accouchement provoqué par le corps médical. Dans les cas où le pronostic vital de la mère et du fœtus sont engagés, alors la grossesse peut être interrompue soit par accouchement provoqué, soit par césarienne. Quelques complications pouvant être liées au diabète gestationnel peuvent être à l'origine d'un accouchement provoqué prématurément comme l'hydramnios (excès de liquide amniotique pouvant être causé par le déséquilibre glycémique), l' HTAG, la prééclampsie et la macrosomie.

5.1.1.5 Perturbations métaboliques

- *Polyglobulie*

L'hyperinsulinisme modifie le métabolisme du fœtus. Il augmente le métabolisme oxydatif et entraîne une hypoxie fœtale chronique. En réponse à l'hypoxie, le fœtus augmente sa production d'érythropoïétine. S'en suit généralement une polyglobulie secondaire.

- *Hyperbilirubinémie*

Bien que son lien avec le diabète gestationnel soit remis en cause, l'hyperbilirubinémie fait partie des critères étudiés lors d'un diabète gestationnel.

Dans l'étude HAPO, l'hyperbilirubinémie était faiblement associé à la glycémie maternelle avec le test HGPO (OR = 1,11 à 1h [IC à 95% 1,05 - 1,17] et OR = 1,08 à 2h [IC à 95% 1,02 - 1,13]). Sa fréquence serait la même que le diabète gestationnel soit traité ou non (64).

Le diabète gestationnel n'épargne pas la mère et perturbe également son métabolisme.

5.1.2 Conséquences chez la mère

Les DT1 et DT2 sont reconnus pour accentuer les risques notamment cardio-vasculaires chez les patients qui en sont atteints. Le diabète gestationnel bien que transitoire n'épargne pas pour autant les patientes. Au cours de la grossesse, une patiente atteinte de diabète gestationnel peut présenter des complications qui lui sont liées.

5.1.2.1 Hypertension artérielle gravidique

Selon la HAS, l'HTAG est une hypertension (tension artérielle (TA) > 140/90 mmHg) identifiée pendant la grossesse à partir de la 20ème SA. Elle n'est pas associée à une protéinurie et se normalise après l'accouchement (65).

Sa prévalence est très difficile à déterminer. Dans l'étude HAPO, la prévalence de l'HTAG en fonction des centres varie de 0,7% à 17,7%. La corrélation entre le niveau glycémique maternel et sa TA est linéaire mais leur association est controversée. Beaucoup d'autres facteurs de risque de l'HTAG interviennent comme l'âge maternel supérieur à 35 ans ou l'obésité.

5.1.2.2 Prééclampsie

La prééclampsie est une complication de l'HTAG et est définie par une HTAG associée à une protéinurie trop élevée (taux ≥ 0,3 g par 24 heures).

L'incidence de la prééclampsie est d'environ 1,3% par an. Le risque est plus élevé lorsqu'il est associé à un diabète gestationnel. Une étude de cohorte menée dans la région d'Alberta (Canada) entre 2000 et 2009 et publiée en 2012 a trouvé une augmentation du risque de

prééclampsie de 90% chez les femmes présentant diabète gestationnel par rapport aux femmes normotolérantes (OR = 1,9 [IC à 95% 1,7 à 2,1]) (66).

De plus, cette étude montre que la prééclampsie seule, associée à un diabète gestationnel ou encore associée à un diabète préexistant augmente significativement le risque de complications néonatales comme la césarienne (figure n°9).

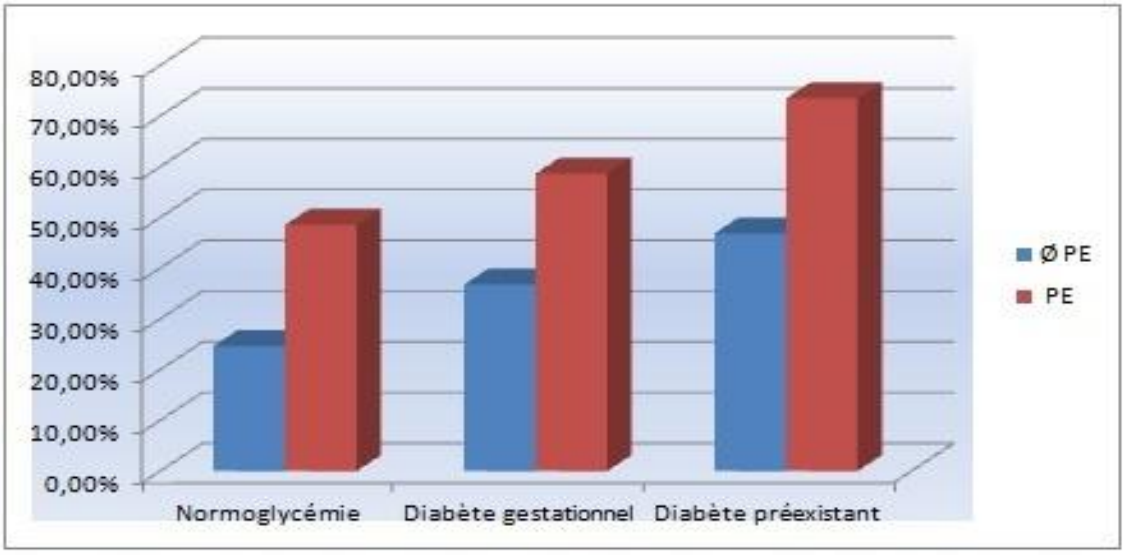


Figure n°9 : taux de césarienne (en %) en fonction de la catégorie glycémique de la mère (59)

Comme pour la macrosomie, un traitement intensif du diabète gestationnel diminue le risque de prééclampsie associée. Dans l'étude ACHOIS (56), le taux de prééclampsie parmi le groupe traité intensivement est de 12% alors qu'il s'élève à 18% dans le groupe où le traitement est habituel.

5.1.2.3 Infections urinaires

Les modifications anatomiques liées à la grossesse (compression de l'appareil urinaire, dilatation des cavités pyélo-calicielles) sont des facteurs favorisant les infections urinaires (IU) chez les femmes enceintes.

L’augmentation de la progestérone a également un rôle dans l’augmentation du risque de déclencher une IU. Cette dernière étant myorelaxante, la vidange vésicale sera alors incomplète.

Le diabète et notamment le diabète gestationnel est un facteur aggravant d’IU. En cause, la présence de sucre dans les urines susceptible de nourrir les bactéries ainsi que la polyurie.

A ce titre, les femmes enceintes à haut risque d’IU (immunodéprimé, diabète gestationnel, uropathie sous-jacente) auront un dépistage d’IU directement par examen cytobactériologique urinaire (ECBU) contrairement à la population générale pour qui le dépistage se fera par simple bandelette urinaire (67).

A terme, l’ensemble de ces complications peut perturber le bon déroulement de l’accouchement.

5.2 Conséquences lors de l’accouchement

Les complications liées à l’accouchement peuvent être de type traumatique ou métabolique. En cas de risque majeur, le corps médical peut décider d’intervenir dans le déroulé de la grossesse en procédant par exemple à une césarienne. Celle-ci peut également être source de complication pour la mère ou l’enfant.

5.2.1 Conséquences chez le nouveau né

Le diabète gestationnel augmente le risque de traumatisme de la naissance (OR= 1,3 [95% IC 1.1, 1.5]) (5). Comme nous l’avons vu précédemment, la macrosomie liée au diabète atteint principalement le périmètre scapulaire qui peut amener des complications de types traumatiques.

Autre raison d'éventuelles complications, l'accouchement conduit à une interruption brutale de l'apport nutritif provenant du cordon ombilical chez un bébé qui a une insulinémie plus importante que la moyenne.

Le recours à la césarienne peut également exposer l'enfant à d'autres types de complications.

5.2.1.1 Dystocie des épaules

La DE est une complication de l'expulsion lors de l'accouchement. Elle se définit par la difficulté voire l'impossibilité de dégager les épaules du fœtus après l'expulsion de la tête (68). Cette complication concerne entre 0,5 et 1% des accouchements par voie basse (69) et entraîne une mortalité néonatale de 2 à 4/100 000 naissances.

Deux facteurs de risque principaux se démarquent : des antécédents de DE (risque multiplié entre 10 et 20) et la macrosomie fœtale (risque multiplié entre 6 à 20). Le diabète gestationnel en est également un mais de façon moindre (de l'ordre de 2 à 4 fois).

Les bébés issus de grossesse diabétique ont un périmètre scapulaire généralement supérieur à la normale. Cette différence est présente à la fois chez les enfants macrosomes (comme vu précédemment) mais également chez les enfants de poids normal ou « eutrophiques ». Cela explique le risque plus élevé de dystocie des épaules lors d'un diabète gestationnel (tableau n° 4).

Tableau n°4 : Fréquence de la dystocie des épaules (72)

Poids du nouveau-né (g)	Non diabétique (%)	Diabétique (%)
< 4000	0,6 (0,1 – 1,1)	2,2 (0,6 – 3,7)
4000 – 4499	6,7 (1,1 – 10)	13,9 (4,9 – 23,1)
≥ 4500	14,5 (4,1 – 22,6)	52,5 (20 – 50)

Fait important, une prise en charge plus soutenu que les soins prodigués habituellement comprenant MHD, autosurveillance glycémique (ASG) et insulinothérapie diminue le taux de DE. Dans une étude menée sur près de 1000 femmes, le taux de DE est passé de 4% avec les soins normaux à 1,5% avec une prise en charge soutenue (64).

5.2.1.2 Lésion ou paralysie du plexus brachial

Une lésion du plexus brachial est une complication de l'accouchement caractérisée par une élongation traumatique du plexus brachial. Dans la grande majorité des cas, elle est transitoire. Dans les cas les plus rares, il y a paralysie à vie.

Les facteurs de risque retrouvés sont la DE, bien qu'elle ne soit retrouvée que dans 20 à 50% des cas, la macrosomie et le diabète gestationnel. Du fait de la rareté de cet évènement et de la discordance des différentes études, il n'y a à ce jour pas de lien direct établi entre ce type de lésion et le diabète gestationnel.

5.2.1.3 Détresse respiratoire

Il est de manière générale reconnu que le diabète gestationnel augmente le risque de détresse respiratoire.

Trois causes susceptibles d'augmenter le risque de détresse respiratoire ressortent dans la littérature :

- La naissance prématurée

Un enfant né prématuré peut avoir un développement pulmonaire incomplet. Il est difficile de faire le lien direct avec le diabète gestationnel car souvent, l'accouchement est induit pour prévenir d'autres complications (macrosomie, DE…).

- Le retard de maturation du surfactant pulmonaire

L'hyperinsulinisme fœtal favorise le retard de maturation pulmonaire. Il est d'autant plus fréquent que le diabète est mal équilibré. La maturation pulmonaire est évaluée par la présence de phosphatidyl-glycérol dans le liquide amniotique qui est un des constituants essentiel du surfactant pulmonaire.

Dans tous les cas de grossesses avec diabète (gestationnel et préexistant), l'apparition du phosphatidyl-glycérol se fait plus tardive que lors d'une grossesse non diabétique (70) : 35,9 (+/- 1,1 semaines) pour les femmes normotolérantes, 37,3 (+/- 1 semaine) pour les femmes avec un diabète gestationnel et 38,7 (+/-0,9 semaines) pour les femmes avec un diabète préexistant.

- La naissance par césarienne

Le taux de césarienne augmente en cas de diabète gestationnel. Celles-ci sont également un facteur de risque de détresse respiratoire. L'accouchement par voie naturelle exerce une pression sur le fœtus lors du passage dans la filière pelvigénitale. Cette pression permet d'expulser le liquide présent dans les poumons.

Le contrôle du diabète gestationnel est très important pour la maturation pulmonaire car chacune de ces causes a plus de risques de survenir en cas de mauvais contrôle du diabète.

5.2.1.4 Hypoglycémie

Le risque d'hypoglycémie néonatale est difficile à estimer en raison de l'hétérogénéité de la définition d'hypoglycémie en fonction des études.

Dès la naissance, l'apport en glucose de la mère vers le fœtus via le cordon ombilical cesse. En cas d'hyperglycémie maternelle, l'hyperinsulinisme réactionnel du fœtus peut persister quelques heures après la naissance. L'insuline augmentant l'utilisation du glucose épuise rapidement les réserves glucidiques du nouveau-né. Parallèlement, elle inhibe également les processus de production de glucose (néoglucogenèse, glycogénolyse et lipolyse).

Dans une étude comprenant trois groupes de femmes enceintes (normotolérantes, diabète gestationnel traité et diabète gestationnel non traité), les taux d'hypoglycémie fœtale à la naissance ont été respectivement de : 2%, 6% et 18% (71).

Là aussi, un contrôle glycémique est primordial pour prévenir ce risque d'hypoglycémie à la naissance.

L’accouchement peut également porter atteinte à l’intégrité de la mère. La macrosomie et la DE peuvent augmenter les risques.

5.2.2 Conséquences chez la mère

5.2.2.1 Césarienne

Une grossesse avec un diabète gestationnel augmente le risque de césarienne (OR = 1,4 [IC 95% 1,4 - 1,5]) (5). Plusieurs facteurs sont déterminants dans la décision de pratiquer une césarienne comme la macrosomie, un risque accru de DE et de lésion du plexus brachial.

Dans l’étude HAPO, la relation faite entre glycémie maternelle et taux de césarienne est linéaire (figure n°10).

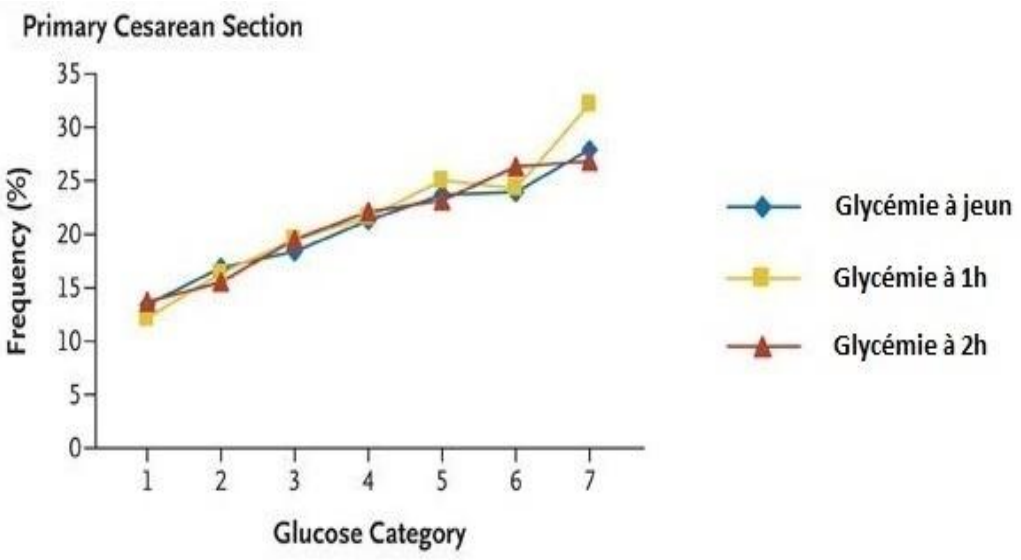


Figure n°10 : taux de recours à la césarienne (en %) en fonction de la glycémie maternelle (27)

La prise en charge thérapeutique du diabète gestationnel ne semble pas avoir d’impact sur le risque de césarienne (56).

5.2.2.2 Traumatismes obstétricaux

Les traumatismes obstétricaux comprennent un travail dystocique, une extraction instrumentale, une déchirure périnéale sévère voire une hémorragie du post-partum. Le diagnostic et la prise en charge intensive du diabète gestationnel n'influent pas sur ce risque (72). Dernièrement, les revues de littératures n'ont pas trouvé de lien entre le diabète gestationnel et le risque de traumatisme obstétrical.

Les risques périnéal et hémorragique ont été peu étudiés. Ce sont des problèmes avant tout liés à la macrosomie ou l'obésité de la mère. Il faut ajouter à cela le fait que le corps médical opte plus facilement pour l'induction du travail ou la césarienne en cas de diabète gestationnel. Ce facteur peut influencer de manière non négligeable les taux de complications.

5.3 Conséquences au long cours

Le diabète gestationnel constituerait également un risque sur le long terme. Les problèmes auxquels la mère et sa descendance sont confrontés seront plutôt de l'ordre métabolique. Il semblerait néanmoins que ce risque ne soit pas le même pour la mère et l'enfant.

5.3.1 Conséquences chez l'enfant et l'adulte à venir

Les principaux problèmes qui ressortent dans la littérature sont l'obésité et le DT2. Il est difficile pourtant de faire la part des choses entre la conséquence réellement provoquée par l'exposition in utéro au diabète gestationnel et la transmission génétique ou encore l'hygiène de vie.

5.3.1.1 Diabète de type 2

Le diabète gestationnel semble augmenter le risque de développer un DT2 chez l'enfant. C'est en tout cas ce qui a été démontré dans une étude effectuée sur les indiens Pima (73). A 20 ans, un enfant issu d'une grossesse avec diabète gestationnel a 3,7 fois plus de risque de déclencher un DT2. Le terme de cercle vicieux y est même mentionné car aujourd'hui dans

cette population déjà à risque, les enfants deviennent diabétiques avant même d'atteindre l'âge de maturité sexuelle. Les jeunes femmes seront alors diabétiques avant d'être enceinte.

Autre élément, une hyperglycémie induite chez les rates gestantes pendant leur gestation entraînerait une altération persistante de la régulation du glucose et de la sécrétion d'insuline au sein de leurs portées (74).

Malgré ces informations, il est difficile d'estimer l'impact réel du diabète gestationnel sur le fœtus. En effet, les troubles glycémiques sont étudiés sur des personnes jeunes et il est extrêmement difficile de maintenir un contact et donc une surveillance de tous les sujets dans le temps. De surcroît, l'exposition des fœtus lors de leurs développements varie selon les glycémies et les taux d'insuline auxquels ils ont été exposés. Enfin, d'autres facteurs entrent en jeu, celui de la transmission génétique par exemple.

5.3.1.2 Obésité

Beaucoup d'études démontrent le surrisque de surcharge pondérale voire d'obésité chez les enfants issus de grossesses diabétiques (73) (75) (76).

L'étude DIAGEST 2 est une étude qui s'est déroulée dans le Nord-Pas de Calais. L'intérêt de cette dernière est qu'elle a suivi l'évolution des patientes et des enfants nés de grossesses avec diabète gestationnel. Avec un recul moyen de 11,1 ans et un suivi de 49,4% des sujets, l'étude confirme que le diabète au cours de la grossesse a des conséquences sur la charge pondérale des enfants au long cours. Par exemple, le taux de masse grasse est significativement plus élevé chez les enfants de mère avec un diabète gestationnel (25,7%) que chez les enfants nés de mère normotolérante (23,7%) (77).

Une prise en charge soutenue au cours de la grossesse n'entraînerait pas de modification du poids chez les enfants de 4 à 5 ans (78).

Pourtant, l'ensemble de ces données est controversé. D'autres recherches ne trouvent pas les mêmes résultats et incriminent d'autres facteurs de risque comme la transmission génétique, le surpoids maternel, l'environnement socioculturel. Ces facteurs sont à la fois facteurs de risque de surpoids chez l'enfant et facteurs de risque de diabète gestationnel chez la mère.

C’est pourquoi, il est difficile de quantifier l’impact du diabète gestationnel sur les troubles de la corpulence de l’enfant.

5.3.1.3 Manifestations cardiovasculaires

Là encore, trop de facteurs entrent en jeu. Bien qu’une légère hausse de la pression artérielle ait été démontrée dans des études (76), il est difficile de distinguer l’impact de l’hyperinsulinisme fœtal, de la part génétique ou d’autres facteurs environnementaux.

5.3.2 Conséquences chez la mère

Le diabète gestationnel est dans la grande majorité des cas réversible. La mère retrouve rapidement après l’accouchement un équilibre glycémique normal. Il demeure tout de même un risque de développer plus tard une anomalie métabolique.

5.3.2.1 Diabète de type 2

Il est bien connu que le diabète gestationnel expose à un surrisque de DT2. D’ailleurs, dans 5 à 14% des cas, le DT2 apparaît dès le post-partum (79).

Une large étude portant sur plus de 600000 patientes a évalué le risque relatif de développer un DT2 après un diabète gestationnel à 7,43 (IC 95% [4,79 – 11,51]) (80). Ces résultats ont été obtenus après ajustement de l’origine ethnique, l’âge, l’IMC et la durée de suivi des patientes. Les personnes avec DT1 ou DT2 connu au préalable n’ont pas été incluses dans l’étude.

L’étude DIAGEST 2 a trouvé (6 ans après leur accouchement) un trouble de la tolérance glucidique chez 39% des femmes ayant eu un diabète gestationnel (dont 18% de DT2). A 11 ans, le taux de DT2 s’élève à 35% (81). La fréquence de ces troubles est donc majorée avec le vieillissement des populations.

Par la suite, l’étude DIAGEST 3 a cherché à prévenir (par une prise en charge plus intense) l’apparition d’un DT2 à 3 ans chez les femmes ayant eu un diabète gestationnel (82). Ce programme n’a pas permis d’améliorer le taux de survenue du diabète.

Il a par ailleurs souligné la probabilité d'obtenir de meilleurs résultats en ciblant les populations les plus à risque et ayant une motivation suffisante. Les patientes ayant terminé le programme avaient :

- un niveau d'étude supérieur plus élevé (52,2% contre 29% ; $p < 0,001$) ;
- un âge plus élevé lors de l'accouchement (34 ans contre 32,8 ; $p < 0,001$) ;
- un emploi (73,5% contre 61,6% ; $p < 0,008$) ;
- un IMC prégestationnel inférieur (27,3 contre 28,9 ; $p < 0,007$).

Il se pourrait qu'après accouchement, pour les femmes maigres ayant eu un diabète gestationnel, qu'un défaut de sécrétion d'insuline persiste. Cela indiquerait un état de prédiabète (83).

Là aussi, l'origine ethnique de la femme a une grande influence sur ce risque (figure n°11). C'est pourquoi, une femme noire aura plus de risque de développer un DT2 (risque relatif de 9,9 [CI 95% : CI 7,5 – 13,1]) qu'une femme blanche non hispanique (risque relatif de 6,5 [CI 95% : CI 5,2 – 8,0]) (84).

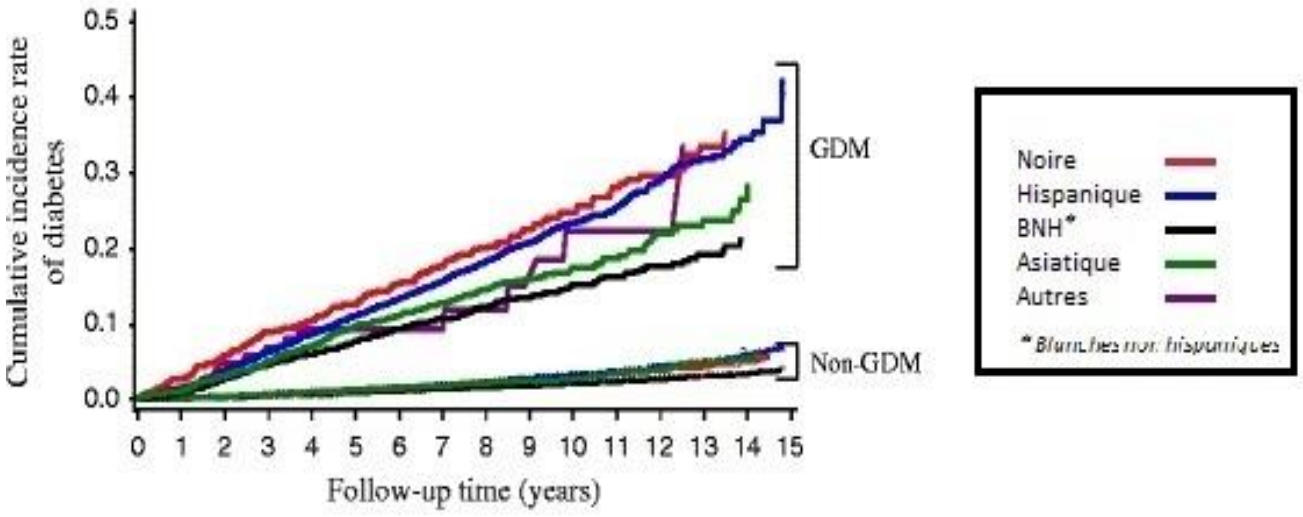


Figure n°11 : Taux d'incidence de DT2 chez les femmes ayant eu un diabète gestationnel en fonction de leur origine ethnique (85)

C’est pourquoi, il est recommandé aujourd’hui pour toute femme ayant présentée un diabète gestationnel d’effectuer un dépistage de DT2 six à huit semaines après l’accouchement. En cas de résultat négatif, un dépistage sera à renouveler tous les 1 à 3 ans.

Elle devra également poursuivre les adaptations mises en place au cours de la grossesse pour améliorer son hygiène de vie tout au long de sa vie pour reculer voire éviter l’apparition d’un DT2.

5.3.2.2 Syndrome métabolique

Le diabète gestationnel comme antécédent médical augmenterait le risque de syndrome métabolique d’un facteur de 2 à 5. La survenue d’évènement cardio-vasculaire est elle aussi augmentée. Ce risque peut être évalué à 1,7 (79).

La limite de cette estimation est que le DT2 augmente lui-même le risque d’évènement cardio-vasculaire. Il est difficile d’évaluer si le surrisque est lié au diabète gestationnel ou au DT2 post-partum.

6. Prise en charge thérapeutique du diabète gestationnel

Comme nous l'avons vu précédemment, l'étude ACHOIS a démontré l'intérêt d'un traitement intensif du diabète gestationnel sur l'apparition et les conséquences des complications fœto-maternelles lors de l'accouchement et ce même pour les formes modérées. La figure n°8 nous montre aussi l'intérêt d'un traitement intensif sur les complications materno-fœtales comme la macrosomie, les traumatismes à la naissance, l'hypoglycémie néonatale… .

La prise en charge du diabète gestationnel se résume en quatre points principaux :

- la diététique ;
- l'ASG ;
- l'activité physique ;
- le traitement médicamenteux ou insulinothérapie.

Il est important que la femme enceinte s'investisse dans sa prise en charge. L'intervention médicamenteuse ne vient qu'en dernier recours dans les cas où les précédents points n'ont pas suffi à rétablir un bon équilibre glycémique.

6.1 La prise en charge diététique

La prise en charge diététique est la base du traitement contre le diabète gestationnel.

Physiologiquement, une femme enceinte de poids normal et sans diabète gestationnel a besoin d'un apport énergétique estimé entre 25 et 35 kcal/kg/j soit entre 2200 et 2800 kcal/j pendant le 1er trimestre. Ces besoins augmentent de 250 à 300 kcal/j aux 2nd et 3ème trimestres.

Cependant, c es besoins énergétiques vont dépendre de la patiente et seront établis au cas par cas. Les trois éléments nécessaires pour déterminer les besoins énergétiques de la patiente

sont l'IMC prégestationnel de la patiente, sa prise de poids au cours de la grossesse et ses habitudes alimentaires. Une patiente qui aura un IMC ≥ 25 kg/m² ou une prise de poids trop importante verra alors ses apports énergétiques revus à la baisse. Ils ne seront pour autant pas sous le seuil des 1600 kcal/j (16), seuil qui exposerait la mère à un risque de cétose dû au jeûne.

L'apport glucidique journalier doit lui, correspondre à 40-50% de l'apport calorique total. Bien qu'il n'existe pas d'études randomisées sur le fractionnement des repas, il est aujourd'hui conseillé de répartir ses apports journaliers sous la forme de 3 repas principaux accompagnés de 2 à 3 collations chaque jour, le but étant de diminuer les glycémies postprandiales tout en préservant un apport calorique suffisant (16).

Il est également préférable de favoriser les sucres lents avec des accompagnements riches en fibres pour diminuer la glycémie postprandiale et la sécrétion insulinique (85).

6.2 L'autosurveillance glycémique

L'ASG fait aussi partie de la prise en charge du diabète gestationnel. Elle a un rôle incontestable dans l'instauration et l'ajustement de l'insulinothérapie.

Pour ce qui est de la prise en charge sans insulinothérapie, bien que son niveau de preuve dans la littérature soit faible, l'ASG est en pratique prescrite. Elle aide à l'adaptation de la diététique et permet d'indiquer le recours à l'insulinothérapie de manière précoce si les MHD s'avèrent insuffisantes. Elle peut également améliorer les résultats à la naissance. Une expérience comparant 315 femmes réalisant une ASG quatre fois par jour à 675 femmes surveillées par un cycle glycémique veineux hebdomadaire a trouvé une diminution de l'incidence de la macrosomie (29,5% contre 21,9%) (86).

Il n'y a pour l'instant pas d'objectifs officiels pour l'ASG. En France, deux valeurs font état de seuil actuellement :

- la glycémie à jeun < 0,95 g/l ;
- la glycémie postprandiale à 2h < 1,20 g/l (16).

Ces objectifs ont un rôle d'outil pour la compréhension de la diététique.

6.3 Activité physique

Il est recommandé aujourd'hui en France de pratiquer une activité physique régulière. Il en est de même pour les femmes enceintes et encore plus lorsqu'elles sont atteintes de diabète gestationnel. Il est conseillé de pratiquer 30 minutes d'activité trois à cinq fois par semaine (16). Ces activités doivent être adaptées à la grossesse, c'est à dire endurantes et atraumatiques. Les activités suggérées sont la marche, le vélo (de préférence d'appartement pour éviter les risques de chute), la gymnastique douce et la natation.

Les études faîtes à ce jour n'ont pas été assez puissantes pour obtenir des résultats significatifs, mais quelques-unes ont pu montrer qu'une activité physique régulière entraînait une meilleure glycémie postprandiale et une diminution des besoins en insuline notamment chez les femmes ayant un IMC prégestationnel ≥ 25 kg/m² (87).

6.4 Prise en charge médicamenteuse

Aujourd'hui en France, l'insuline est le seul traitement médicamenteux autorisé pour traiter le diabète gestationnel. Cette thérapie bénéficie du recul nécessaire pour garantir de son innocuité au cours de la grossesse. Pour rappel, l'insuline ne traverse pas la barrière placentaire.

Les recommandations nationales préconisent d'envisager un traitement insulinique si les objectifs glycémiques ne sont pas atteints après 7 à 10 jours d'application des règles hygiéno-diététiques (16). Un objectif glycémique non atteint correspond à 3 mesures de glycémie situées au-dessus des objectifs sur une semaine.

Les insulines utilisées sont les analogues rapides de l'insuline (Lispro : Humalog® et Asparte : Novorapid®). S'il est nécessaire d'avoir recours à une insuline lente, la NPH (Umuline NPH® et Insulatard®) doit être privilégiée.

Remarque : Ces dernières recommandations datent du rapport établi par le CNGOF en 2010. Dans le rapport de la HAS de 2013 sur les stratégies médicamenteuses du contrôle glycémique du DT2 comprenant un chapitre « stratégie médicamenteuse – patientes enceintes ou envisageant de l'être » (2) l'utilisation d'un analogue lent de l'insuline (l'insuline glargine (Lantus®) ou détémir (Levemir®)) est rendu possible sous réserve de délivrer une information claire et détaillée à la patiente et d'obtenir son consentement éclairé.

Des inquiétudes ont été révélées sur l'insuline glargine car douée d'une forte affinité avec l'IGF-1, elle aurait un pouvoir mitogène potentiel sur les cellules d'ostéosarcome. Sur les rats et les lapins, l'administration d'une forte dose d'insuline glargine occasionnerait une augmentation des avortements et des morts intra-utérines (2). Pour autant, aux doses thérapeutiques, aucun évènement indésirable n'est apparu sur la gestation. D'autres études portant sur la glargine ont montré qu'aux doses thérapeutiques, elle ne traversait pas la barrière placentaire (88).

En fonction du profil glycémique de la patiente (hyperglycémie à jeun et/ou post prandiale), il sera décidé d'instaurer un schéma d'insulinothérapie basique ou intense.

Une étude randomisée s'est penchée sur la comparaison de deux schémas d'insulinothérapie (89) : un schéma appelé « intensifié » et l'autre « basique » :

- traitement intensifié : régime + 1 insuline intermédiaire au coucher + 3 insulines rapides préprandiales ;
- traitement basique : régime + 2 insulines intermédiaires à 12h d'intervalle.

La procédure intensive a amélioré le contrôle glycémique (HbA1c à 5,5% contre 5,8%), le risque d'hypoglycémie néonatal et le risque d'hyperbilirubinémie.

Nous nous rendons bien compte que la prise en charge thérapeutique doit être à chaque fois établie au cas par cas. La sévérité du diabète, les antécédents de la mère, son niveau de compréhension, la date de la découverte de son diabète gestationnel sont des éléments qui vont déterminer la manière dont le soignant prendra en charge la patiente.

Aujourd'hui l'éducation thérapeutique est en plein essor. Malgré les difficultés à la mettre en pratique (financement, temps, locaux), le pharmacien d'officine a toute sa place dans la prise en charge interprofessionnelle des malades atteints de pathologies telles que le diabète gestationnel.

7. Rôle du pharmacien dans la prise en charge du diabète gestationnel

Grâce à sa formation et à sa disponibilité, le pharmacien est en mesure de répondre aux questions de la patiente, que ce soit sur le plan hygiéno-diététique ou sur le plan médicamenteux. Il possède les connaissances nécessaires pour prodiguer des conseils sur la grossesse, les maux de la grossesse, le diabète gestationnel etc...

Un patient qui comprend bien sa maladie et qui acquiert, au fur et à mesure des rendez-vous avec les soignants des compétences « thérapeutiques », devient capable de modifier son comportement pour atteindre des objectifs personnalisés dans le cadre de sa qualité de vie.

Dans le cas du diabète gestationnel, au vu de la singularité de chaque cas, l'accompagnement doit se faire étape par étape. La première est de rassurer la parturiente et de s'assurer de sa bonne compréhension du diabète gestationnel.

7.1 S'assurer de la bonne compréhension de la maladie

L'annonce d'un diabète gestationnel est souvent accompagnée d'inquiétudes et de questionnements. Il présente de surcroît un facteur anxiogène supplémentaire pour la parturiente car elle appréhende, en plus des conséquences sur sa propre santé, les conséquences sur la santé de son enfant à naître. Le pharmacien d'officine est en général le deuxième professionnel de santé que la patiente voit lors de la dispensation de l'appareillage pour l'ASG.

Le pharmacien est à ce moment-là présent pour écouter la patiente et évaluer ce qu'elle a retenu et compris de la consultation médicale. Si besoin, le pharmacien peut reformuler voire compléter les propos du médecin pour éclairer la patiente sur sa pathologie.

Quelques points essentiels peuvent alors être rappelés :

- les critères de diagnostic du diabète gestationnel au premier trimestre et/ou entre la 24ème et la 28ème SA ;
- le diabète gestationnel est en grande majorité une maladie transitoire et réversible ;
- c'est une maladie métabolique caractérisée par un taux de sucre dans le sang trop important ;
- la parturiente a tout intérêt à être consciencieuse dans sa prise en charge pour limiter l'apparition de complications ;
- la prise en charge du diabète gestationnel est avant tout diététique ;
- aujourd'hui, tout un panel de professionnels de santé est présent pour accompagner les femmes atteintes de diabète gestationnel (médecin généraliste, diabétologue gynécologue, obstétricien, pharmacien, sage-femme/maïeuticien, infirmier(e), diététicien(ne)). Beaucoup d'ateliers sont mis en place pour apprendre ou réapprendre à manger et cuisiner sainement.

L'ensemble de ces points peut être répété et détaillé tout au long de la grossesse. En fonction de l'évolution du diabète, le pharmacien devra compléter les informations délivrées à la patiente notamment en cas d'instauration d'une insulinothérapie.

7.2 Rappel des objectifs glycémiques

Comme nous l'avons vu précédemment, les objectifs glycémiques ne sont pas les mêmes selon le stade de la grossesse et le but du dosage.

Le pharmacien d'officine n'intervient pas dans les mesures de glycémie au cours du 1er trimestre ou lors d'un dépistage de diabète gestationnel. Ces étapes se font généralement entre le médecin ou la sage-femme et la patiente. Le pharmacien doit tout de même être en mesure de renseigner la patiente si cette dernière le sollicite.

7.2.1 Premier trimestre de grossesse

Si une mesure de la glycémie doit être pratiquée au cours du 1er trimestre, elle s'effectue le matin après un jeûne prolongé d'une durée minimale de 8h.

Une glycémie à jeun ≥ 0,92 g/l dépiste un diabète gestationnel. Si le résultat donne une glycémie à jeun ≥ 1,26 g/l, alors la parturiente est directement diagnostiquée diabétique de type 2.

7.2.2 Au cours d'un test de dépistage par HGPO

Le pharmacien peut préciser le but du dépistage et insister sur le côté préventif du test. Faire le test de dépistage HGPO ne signifie pas avoir un diabète gestationnel mais permet de diagnostiquer plus rapidement les femmes susceptibles d'avoir un diabète gestationnel.

Il peut également expliquer à la patiente le déroulé du test. Le protocole du test HGPO consiste à mesurer la glycémie plasmatique à jeun d'une patiente puis 1h et enfin 2h après l'ingestion de 75 g de glucose. Il est d'ailleurs de mise de préciser que cette prise de glucose peut exposer à des nausées. Pour éliminer un diabète gestationnel, les glycémies mesurées lors de ce test doivent être < 0,92 g/l à jeun, < 1,80 g/l à 1h et 1,53 g/l à 2h après charge en glucose.

Là encore, la patiente doit être rassurée, car même en cas de positivité du test, cela permet une prise en charge rapide et un suivi régulier du diabète gestationnel, limitant ainsi d'éventuelles complications liées à celui-ci.

7.2.3 Objectifs glycémiques de l'ASG

Là où le pharmacien a un rôle propre, c'est dans le rappel des objectifs glycémiques en cas d'ASG. Une patiente atteinte de diabète gestationnel doit effectuer quatre à six tests d'ASG par jour. Cela signifie qu'elle se rend à la pharmacie une fois par mois ou tous les deux mois

pour renouveler son ordonnance. A cette occasion, le pharmacien évalue si la parturiente est capable d'effectuer l'ASG et si elle connaît les objectifs glycémiques. En fonction de l'échange avec la patiente, le pharmacien peut être amené à corriger les erreurs quant à sa technique d'ASG (lavage des mains, ne pas utiliser de solution hydro-alcoolique…) et à rappeler les objectifs glycémiques fixés à atteindre à savoir, glycémie capillaire à jeun ou avant repas < 0,95 g/l et glycémie 2h après le début du repas < 1,20 g/l.

Tous ses tests doivent être inscrits sur un carnet d'autosurveillance glycémique. Cela permet aux soignants de voir l'équilibre global de la patiente. Cela permet aussi d'ajuster les doses d'insuline à injecter en cas d'insulinothérapie.

Pour aider la patiente à atteindre ses objectifs glycémiques, elle doit être sensibilisée sur l'importance de la diététique qui est un point indispensable pour obtenir un bon équilibre glycémique.

7.3 Rappel de l'importance de la diététique

Avoir une alimentation variée et équilibrée est une tâche qui incombe à tout un chacun pour préserver sa santé. Certaines peuvent être adaptées à une pathologie comme le diabète gestationnel.

7.3.1 Les règles diététiques de base

En 2001, le Programme national nutrition santé (PNNS) a été créé avec l'objectif d'améliorer l'état de santé de la population grâce à une bonne nutrition.

Ces recommandations ont été divisées en neuf thèmes (90) :

- manger cinq fruits et légumes par jour ;
- manger des féculents à chaque repas ;
- manger viande ou poisson une à deux fois par jour ;
- manger trois produits laitiers par jour ;
- eau à volonté ;
- limiter les matières grasses ;
- limiter la consommation en sel ;
- limiter les produits sucrés ;
- augmenter l'activité physique.

7.3.2 Règles supplémentaires pour les femmes enceintes

Il n'y a pas de régime spécifique à la grossesse. La première des règles est de bien respecter les règles diététiques de base comme le montre le guide nutrition de la grossesse établi par le PNNS (annexe 2) (91). Certains cas pourront cependant nécessiter quelques adaptations pour le bon déroulement de la grossesse.

Des produits sont proscrits à la consommation comme le tabac et/ou l'alcool. D'autres seront à consommer avec modération comme le café et le thé. Enfin, d'autres produits nécessiteront de prendre plus de précautions qu'en temps normal (bien cuire les viandes et bien laver les légumes).

Il est conseillé pour les femmes enceintes de contrôler leur poids entre une fois par semaine et une fois par mois. L'intérêt est de suivre sa courbe d'évolution du poids le temps de la grossesse. Les recommandations actuelles préconisent d'adapter la prise de poids à l'IMC de la mère avant le début de la grossesse (tableau n°5).

Tableau n°5 : Prise de poids pendant la grossesse en fonction de l'IMC de la mère (92)

IMC (kg/m²)	**Poids (kg)**
< 19,8	Entre 12,5 et 18 kg
[19,8 – 26]	Entre 11,5 et 16 kg
[26 – 29]	Entre 7 et 11,5 kg
> 29	Moins de 6 kg

Attention cependant à l'aspect angoissant que peut déclencher la pression mise sur la mère au sujet de la prise de poids pendant la grossesse. L'excès de pression peut déclencher chez certaines femmes un comportement calorique restrictif potentiellement à risque pour le bébé. Cela peut nuire également à son équilibre psychique.

7.3.3 Règles supplémentaires pour les femmes enceintes présentant un diabète gestationnel

Comme nous l'avons vu précédemment, la principale mesure de prise en charge du diabète gestationnel est diététique.

En plus des recommandations générales, il y a des points supplémentaires à mettre en application pour contrôler au mieux la glycémie de la future maman :

- stopper totalement les aliments riches en sucres rapides tels que les jus de fruit industriels, les sodas, les viennoiseries ou les confiseries ;
- privilégier les aliments ayant un index glycémique (IG) faible L'IG compare la capacité des aliments possédant le même poids de glucide à élever le taux de sucre dans le sang. La référence de cet index est le glucose qui a un IG = 100. Un IG bas sera < 55, un IG modéré sera situé entre 55 et 70 et enfin, les aliments avec un IG > 70 auront un IG élevé ;
- apporter des fibres à chaque repas pour réguler la glycémie postprandiale et augmenter la sensation de satiété ;
- il est conseillé à la parturiente d'adapter son alimentation en fonction des résultats des glycémies mesurées lors des repas précédents.

Le pharmacien est là pour délivrer les informations principales et répondre aux questions que la femme enceinte peut se poser. Dans le cas où celle-ci exprime des difficultés à suivre les conseils diététiques adaptés ou si elle souhaite plus d'informations, il ne doit pas hésiter à la rediriger vers un(e) diététicien(ne).

7.4 Compréhension de l'intérêt de l'autosurveillance glycémique et sa bonne pratique

Dans le cas du diabète gestationnel, une ASG est prescrite. Selon l'InVS, 81.8% des femmes atteintes de diabète gestationnel sont appareillées pour s'autocontrôler (29). Généralement, l'éducation à l'ASG est assurée par les services hospitaliers ou des centres d'éducation thérapeutique. Le rôle propre du pharmacien fait parti intégrante de la chaîne de prise en charge d'une personne présentant un diabète gestationnel. Celui-ci sera alors à même d'évaluer le savoir, le savoir faire et le savoir être et donc la capacité de la personne à faire face aux contraintes médicalement exigées. Il peut être aussi le premier acteur dans l'apprentissage de l'auto-soin dans le cadre de l'ASG.

7.4.1 Rôles de l'autosurveillance glycémique

La prise en charge du diabète gestationnel a comme objectif d'avoir en permanence une glycémie sous les seuils de diagnostic. C'est pourquoi, qu'une insulinothérapie soit indiquée ou non, un kit d'ASG est systématiquement prescrit aux femmes atteintes de diabète gestationnel dès que le diagnostic est posé.

Cette surveillance accrue permet à la mère et aux soignants d'avoir un aperçu de son équilibre glycémique. Cela permet également à la mère d'adapter au mieux son alimentation. Chaque effort ou à l'inverse chaque excès aura un effet sur l'auto-mesure qui suivra.

7.4.2 Matériels nécessaires à l'autosurveillance glycémique

Le kit d'ASG est un appareillage comprenant plusieurs éléments.

7.4.2.1 Le lecteur de glycémie

Les lecteurs de glycémie doivent répondre aux exigences de la norme ISO 15197 : 2013 (93), exigences relatives aux systèmes d'ASG. Cette norme impose aux fabricants d'appareils d'ASG qu'au moins 95 % des résultats de leurs lecteurs de glycémie soient compris entre plus ou moins 0,15 g/l de la glycémie réelle pour les valeurs < 1,0 g/l et entre plus ou moins 15 % de la glycémie réelle pour les valeurs ≥ 1,0 g/l.

7.4.2.2 Les bandelettes ou électrodes

Chaque lecteur de glycémie à ses propres bandelettes réactives. Ce sont des dispositifs à usage unique destinés à recevoir le prélèvement de sang et donner la glycémie par réaction électrochimique. Le pharmacien se doit de rappeler à la patiente les modalités et les durées de conservation, soit 6 mois après ouverture dans un endroit où la température est ambiante et à l'abri de l'humidité.

7.4.2.3 Les lancettes ou stylo auto-piqueurs

Ce dispositif permet d'obtenir la goutte de sang nécessaire à la réalisation du test. Ils existent sous plusieurs formes : stylos auto-piqueurs où une lancette est remplacée à chaque utilisation, stylo auto-piqueur contenant un barillet possédant lui-même six lancettes, ou bien des lancettes à usage unique. Les diamètres sont en générale compris entre 0,30 et 0,40 mm pour diminuer au maximum le côté douloureux du test. Les stylos possèdent la plupart du temps une fonction pour régler la profondeur de la piqûre. En pratique, il est conseillé de commencer au plus petit niveau et d'augmenter la profondeur si la goutte de sang sortie n'est pas suffisante. Il est primordial d'indiquer lors de la délivrance du kit que ce matériel est à usage strictement personnel.

7.4.2.4 Le carnet d'autosurveillance glycémique

Le pharmacien se doit de procurer à tous ses patients effectuant des ASG un carnet d'ASG. Pour le diabète gestationnel, le carnet est composé de six cases par jour permettant d'inscrire les glycémies mesurées, quatre cases pour renseigner une éventuelle dose d'insuline injectée puis une case d'observation (tableau n°6).

Tableau n°6 : Extrait de carnet d'autosurveillance glycémique disponible sur internet (94)

Fiche d'autosurveillance.

Date	Glycémie réveil	Insuline	Après petit déjeuner	Avant déjeuner	Insuline	Après déjeuner	Avant dîner	Insuline	Après dîner	Insuline	Coucher	Observations

Roche

Le nombre d'ASG faîtes par la patiente est fonction généralement d'une insulinothérapie mise en place ou non. Ainsi, une femme enceinte atteinte de diabète gestationnel ne nécessitant pas d'injection d'insuline pratiquera dans la majorité des cas quatre mesures de glycémie (une à jeun et trois après repas) tandis qu'une femme enceinte atteinte de diabète gestationnel nécessitant des injections d'insuline en fera six (trois à jeun avant chaque repas et trois post-prandiales).

7.4.3 Etapes de l'autosurveillance glycémique

La mesure de la glycémie capillaire demande de suivre étape par étape un protocole bien établi pour prélever un échantillon sanguin puis obtenir une glycémie capillaire dans les meilleures conditions possibles.

7.4.3.1 Se laver les mains à l'eau chaude et au savon

L'eau chaude permet une vasodilatation augmentant l'afflux de sang dans l'extrémité des doigts. Le savon, quant à lui, évite de perturber la réaction électrochimique au sein de la bandelette à la différence des solutions hydro-alcooliques.

7.4.3.2 Préparer son matériel

Cette étape consiste à installer et contrôler la conformité et la date de péremption du matériel. Elle consiste également à préparer l'ensemble des éléments nécessaire à la réalisation du test (nouvelle bandelette, nouvelle lancette, coton pour éponger…)

7.4.3.3 Réaliser la glycémie capillaire

La bonne pratique de cette étape nécessite de bien expliquer les endroits où la patiente doit se piquer et où appliquer la goutte de sang.

Le prélèvement de sang s'effectue sur un bord externe de la dernière phalange des trois derniers doigts de la main (majeur, annulaire et auriculaire). Ces zones épargnent « la pince » composée du pouce et de l'index, partie de la main la plus utilisée pour se saisir d'objets, et la

pulpe, zone la plus sensible, des autres doigts. Si la goutte est insuffisante, il ne faut pas hésiter à presser le doigt de la base vers l'extrémité pour obtenir un volume de sang plus important.

Une fois que la goutte est sortie, il suffit de la présenter au niveau du trait présent sur l'extrémité de la bandelette qui l'absorbera par capillarité. Il suffit alors de patienter quelques secondes pour voir le résultat s'afficher sur le lecteur.

7.4.4 Fin du test d'autosurveillance glycémique

Pour des raisons hygiéniques, il est conseillé une fois le test fait de nettoyer le doigt qui a été utilisé pour effectuer le test. La piqûre est tellement fine que le saignement s'interrompt immédiatement après la sortie de la goutte.

Il faut ensuite éliminer les déchets qui ont été en contact avec le sang. En France, nous bénéficions depuis 2012 de l'éco-organisme DASTRI permettant de récolter les Déchets d'Activité de Soins à Risques Infectieux (DASRI). Cette association met à la disposition des patients effectuant des auto-traitements ou des autotests de diagnostic un dispositif pour éliminer le matériel pouvant représenter un risque infectieux pour la collectivité. Cela consiste à mettre à disposition des patients, par l'intermédiaire des pharmacies d'officines ou des pharmacies à usage interne, des boîtes à aiguilles puis de les collecter une fois pleines. Ce service est totalement gratuit.

Enfin, la patiente n'a plus qu'à reporter ses résultats sur son carnet d'autosurveillance glycémique. Elle peut si nécessaire y insérer une remarque (repas copieux, activité physique…) pour renseigner les soignants d'éventuels écarts dans les résultats.

Le pharmacien peut se rendre compte de la fréquence des autotests pratiqués par la patiente grâce à la fréquence des délivrances des bandelettes ou lancettes. Un nombre d'autotest insuffisant (< 4/jour) doit conduire le pharmacien à questionner sa patiente. Il suffit quelque fois de simplement revoir quelques points du protocole de l'ASG pour que la patiente retrouve un suivi plus régulier.

7.5 Compréhension de l'intérêt et de la bonne pratique de l'insulinothérapie

Selon l'InVS, 26,9% des femmes atteintes de diabètes gestationnels en France actuellement sont traitées par insuline (29). Pour ces femmes, la mise en place rapide de l'insulinothérapie nécessite une éducation thérapeutique intense pour qu'elle soit vite autonome dans ses soins tout en minimisant les risques pour elle et le bébé (hyperglycémie maternelle avec hyperinsulinisme fœtal et hypoglycémie maternelle).

7.5.1 Mise en place de l'insulinothérapie

Le pharmacien d'officine a plusieurs rôles dans la mise en place de l'insulinothérapie. Ils sont certes secondaires par rapport au travail d'instauration effectué en amont par les médecins, infirmier(e)s et diététicien(ne)s mais essentiels pour sécuriser le protocole de soin. En effet, la mauvaise utilisation d'insuline peut s'avérer dangereuse.

Il doit tout d'abord délivrer l'ordonnance en expliquant le rôle et le fonctionnement de chacun des outils nécessaire à l'injection d'insuline. Pour cela, il ne doit pas hésiter à interroger la parturiente, ouvrir les conditionnements pour décrire le matériel….

Pendant cet échange et lors des renouvellements, le pharmacien devra être en mesure d'évaluer la capacité de la mère à réaliser l'injection de son insuline. Dans le cas contraire, il sera tenu de prendre contact avec le prescripteur pour qu'il rencontre à nouveau la patiente, toujours dans le but de sécuriser le protocole de soin.

La mauvaise utilisation de l'insuline peut conduire à des hypoglycémies ou des hyperglycémies. Il est primordial que la patiente en connaisse les symptômes :

- L'hypoglycémie se caractérise par une sensation de faim intense, une pâleur, des tremblements et des vertiges, une transpiration ou encore une fatigue soudaine. Pour éviter la perte de connaissance, la patiente se doit de toujours avoir en sa possession des sucres rapides avec elle. La dose requise est d'environ 15g de sucre (ou 3 morceaux) ou bien un verre de soda. Il est également conseillé de posséder dans ses papiers une carte signifiant qu'elle est diabétique et traitée par insuline.
- L'hyperglycémie est plus difficile à diagnostiquer et beaucoup plus rare pendant un diabète gestationnel. Les principaux symptômes sont des nausées et vomissements, une soif importante ou encore une haleine qui a le goût de pomme (signe de cétose).

Quelque soit le cas de figure, il faut effectuer un test de glycémie capillaire pour confirmer ou infirmer le diagnostic.

Enfin, un soutien psychologique est utile à ce moment de la prise en charge. En l'espace de deux semaines, la parturiente peut être amenée à mener une hygiène de vie stricte, faire six tests d'ASG par jour puis s'injecter de l'insuline. C'est beaucoup d'information en peu de temps.

7.5.2 Matériel nécessaire à l'injection d'insuline

7.5.2.1 Instrument pour l'injection

Il existe sur le marché aujourd'hui quatre instruments pour injecter de l'insuline : la pompe à insuline, la seringue à insuline et les stylos à insuline rechargeables ou jetables. Les stylos à insuline sont actuellement les instruments les plus utilisés pour traiter les diabètes gestationnels grâce à leur facilité d'utilisation. Là aussi, le pharmacien se doit d'insister pour indiquer que le matériel prescrit est à usage strictement personnel.

7.5.2.2 Aiguilles

Il existe différentes tailles d'aiguilles (4, 5, 8 et 12 mm) selon le volume d'insuline à injecter. La taille de l'aiguille est très importante pour différentes raisons. L'insuline est destinée à être injectée dans l'espace sous-cutané. Une aiguille trop grande risque d'atteindre le tissu musculaire et de voir l'insuline diffuser plus rapidement dans l'organisme. A l'inverse, une aiguille trop petite risque de voir l'insuline ressortir de l'organisme après l'injection diminuant la dose réellement administrée. Ces deux phénomènes peuvent alors perturber l'équilibre glycémique. La morphologie des patients rentrait en compte, mais les avancées technologiques ont permis depuis de se satisfaire des aiguilles de petites tailles permettant de diminuer les douleurs à l'injection. Le volume peut encore jouer un rôle dans le choix de la taille de l'aiguille à cause de la durée de l'injection. Au même titre que les lancettes et les bandelettes, les aiguilles sont à usage uniques et doivent être remplacées à chaque utilisation.

7.5.2.3 Insuline

Il existe aujourd'hui sur le marché plusieurs types d'insuline. Il y a les insulines « humaines » d'action rapide, intermédiaire et lente puis les analogues de l'insuline rapide et lente.

Souvent les femmes enceintes atteintes de diabète gestationnel traitées par insuline s'injectent des insulines d'action intermédiaire ou lente. Les insulines, dîtes NPH tels que Insulatard® et Umuline NPH®, nécessitent une réhomogénéisation avant chaque utilisation. Il s'agit en effet de suspensions injectables. Pour se faire, il suffit d'effectuer une vingtaine de retournement lent du flacon ou du stylo d'insuline. Il est important que le pharmacien délivre ce conseil à chaque délivrance de ces insulines. Les analogues d'action lente tels que la Lantus® et la Lévémir® ne sont pas concernées car il s'agit de solutions injectables.

Selon le dispositif d'injection, les contenants de l'insuline se présenteront sous formes de flacons, de cartouches ou de stylos pré remplis, ces derniers étant actuellement les plus utilisés. Quelque soit la forme, la conservation de l'insuline non utilisée doit se faire au réfrigérateur entre + 2°C et + 8°C jusqu'à dépassement de la date de péremption.

Une fois le flacon ouvert, sa conservation devra se faire à température ambiante et à l'abri de la lumière pendant une durée moyenne de 30 jours. Il est vivement conseillé de mentionner la

date d'ouverture du produit sur le contenant. Il est important que le pharmacien veille à la bonne conservation et à la bonne utilisation des insulines qu'il délivre.

7.5.3 Modalité d'injection

Comme pour l'ASG, l'insulinothérapie demande une certaine rigueur pour sa bonne pratique. Plusieurs étapes seront nécessaires pour pratiquer l'injection en toute sécurité.

7.5.3.1 Préparation et vérification

Il faudra, pour commencer, préparer son espace et son matériel. Pour cela, la patiente doit disposer son matériel sur un espace prévu à cet effet, propre et sain.

Une fois le matériel mis à disposition, la patiente est tenue de vérifier l'ensemble.

- L'insuline

Le nom et la date d'utilisation ou de péremption de l'insuline doivent être contrôlés et validés. Cela permet d'éviter l'injection d'une insuline qui a perdu de son activité et donc de futures perturbations de l'équilibre glycémique.

Si l'insuline n'a pas encore été utilisée, il est conseillé de la sortir du réfrigérateur une heure avant son utilisation afin d'atténuer la douleur liée à son injection.

- L'aiguille

Il faut ensuite fixer une nouvelle aiguille sur le stylo. Pour cela, la patiente est tenue de vérifier la taille de l'aiguille à sa disposition par rapport à sa prescription puis suivre le protocole pour la placer à l'extrémité du stylo.

Pour installer l'aiguille sur le stylo, il faut retirer le film protecteur de l'aiguille neuve, aligner l'aiguille avec le stylo puis la visser complètement sur le stylo. Si l'aiguille est fixée de travers, cela pourra conduire à des fuites lors de l'injection.

- La purge du stylo

La purge du stylo est destinée à chasser les bulles d'air susceptibles d'être présentes dans l'aiguille ou dans le stylo. Cela permet également de vérifier le bon fonctionnement du stylo.

Pour purger le stylo, il suffit de tourner la bague de dosage à deux unités d'insuline, tapoter le stylo qui est tourné vers le haut afin de faire remonter une éventuelle bulle d'air puis presser le bouton d'injection jusqu'à 0. Ce procédé devrait provoquer l'apparition d'une goutte d'insuline à l'extrémité de l'aiguille.

Il était recommandé il y a encore peu de temps de procéder à la purge à l'ouverture du stylo puis avant chaque utilisation de celui-ci. Maintenant, la purge n'est plus nécessaire. En pratique (à l'hôpital de Saint-Quentin), il est conseillé néanmoins de procéder à une purge avec 5 ou 6 unités d'insuline lors de la première utilisation du stylo dans le but de bien « plaquer » le piston contre le caoutchouc de la cartouche et ainsi éviter les fuites.

- La préparation de la dose

La dose d'insuline est exprimée en unités d'insuline. Il suffit, pour la programmer, de tourner la bague de dosage jusqu'à ce que la fenêtre de dosage affiche le nombre d'unités d'insuline désiré.

Là encore, une vérification rigoureuse est demandée. Cela permet d'éviter l'apparition d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie. Pour se faire, la patiente doit vérifier si le nombre d'unité d'insuline qu'elle a préparé soit en accord d'une part avec la prescription médicale et d'autres part avec son carnet d'autosurveillance glycémique. Ce carnet permet d'avoir un suivi au jour le jour de ses tendances glycémiques. Des ajustements de dose peuvent parfois être nécessaires. Ces derniers se font petit à petit (par paliers d'une à deux unités d'insuline par jour) après une éducation thérapeutique soutenue de la patiente ou après accord d'un professionnel de santé.

- Le point d'injection

Le choix du point d'injection est à déterminer au début du traitement à l'insuline. Il est fonction du type d'insuline à injecter et également de son volume.

Il y a quatre zones d'injection sous cutanée destinées à recevoir les injections d'insuline. Ce sont :

- l'abdomen (en évitant autour du nombril et trop latéralement) ;
- le bras (au niveau supérieur et externe) ;
- les cuisses (sur la partie supérieure et externe) ;
- la fesse (quelques centimètres au-dessous de l'os de la hanche).

Ces zones ont été citées selon leur vitesse de diffusion du plus rapide au plus lent. C'est pourquoi il est conseillé d'effectuer les injections d'insuline rapide dans des zones de diffusion rapide (abdomen et bras) et de préférer les zones de diffusion lente pour les insulines intermédiaires ou lentes.

Les cuisses et les bras sont des zones où la peau y est la plus fine. C'est pourquoi il est conseillé à la patiente, si elle doit effectuer une injection dans ces zones, de la réaliser avec un pli cutané ou bien avec une aiguille courte (4 mm ou 5 mm). Le pli cutané est une sécurité pour éviter que l'injection dépasse la zone sous cutanée et atteignent la zone intramusculaire. Cela épargne à la patiente la formation d'un hématome et des douleurs inutiles. Pour se faire, il suffit de prélever la peau entre le pouce et l'index afin de soulever le derme et le tissu sous-cutané sans prendre le muscle.

Une fois une zone d'injection choisie, il est vivement conseillé de garder une même zone pour une même injection. Cela permet d'avoir une diffusion identique pour une injection au même moment de la journée.

L'activité de la patiente détermine aussi le choix de la zone d'injection. Il est effectivement déconseillé de stimuler la zone où il y a eu l'injection.

Enfin, la zone d'injection doit être propre et saine avant de procéder au soin. L'injection d'insuline est un acte invasif. Il est donc primordial de désinfecter la zone destinée à recevoir l'injection avec un antiseptique (comme l'alcool à 70° et la Biseptine®) ou à l'eau et au savon.

Une fois toutes ces préparations et vérifications effectuées, la patiente peut procéder à l'injection.

7.5.3.2 Etapes de l'injection

Avant toute manipulation, la patiente doit se laver les mains à l'eau et au savon afin de limiter au maximum le risque infectieux.

Une fois fait, la patiente doit procéder une dernière fois à la vérification de la dose d'insuline préparée par rapport à sa prescription.

Ensuite, la patiente doit déterminer le point d'injection. Le point d'injection est l'endroit exact où l'aiguille va traverser la peau. Il se situe dans la même zone que l'injection effectuée 24h auparavant mais il est important de respecter un espace d'un à deux travers de doigt avec l'injection précédente permettant d'éviter un phénomène de lipodystrophie (désordre local de l'organisation du tissu adipeux lié aux injections d'insuline).

Une fois le point d'injection déterminé, la patiente peut procéder à l'injection. Pour se faire, il suffit de planter l'aiguille en angle droit au niveau du point d'injection ou dans le pli cutané si ce dernier est nécessaire. Une fois que l'aiguille est insérée dans la zone sous-cutanée, la patiente peut presser lentement le bouton de dose situé à l'extrémité du stylo et ce jusqu'à ce que la fenêtre de dose réaffiche le chiffre 0.

Pour éviter tout risque de perte de produit, il est recommandé, après l'injection, d'attendre dix secondes avant de retirer le stylo. Il est également conseillé de ne pas masser la zone d'injection pour ne pas modifier la vitesse de diffusion de l'insuline.

Enfin, la patiente doit procéder au retrait de l'aiguille usagée du stylo et la placer dans un container DASRI, puis ranger l'insuline dans un lieu à l'abri de la lumière où la température est ambiante et stable.

Toutes les étapes avec apprentissage à l'auto soin nécessiteront de la part du pharmacien une évaluation à chaque délivrance de matériels ou d'insuline, afin de s'assurer si la parturiente est « capable de… ». Ainsi dans le rôle propre du pharmacien, il ne s'agit pas seulement d'informer mais bien d'instaurer une alliance thérapeutique.

7.6 Accompagnement de la patiente et de l’enfant à long terme

Bien que dans la grande majorité des cas, le diabète gestationnel est réversible, il constitue tout de même une alerte pour la mère et son enfant quant à leur équilibre glycémique à l’avenir.

Là encore, le pharmacien a un rôle important à jouer dans le suivi de sa patiente et de son enfant. Il doit tout d’abord s’assurer que la patiente soit revue par le diabétologue dans les trois mois qui suivent l'accouchement afin de déterminer si elle présente un diabète sucré.

Quelque soit le résultat, la patiente doit absolument poursuivre les MHD avec surtout un équilibre alimentaire accompagné d’une activité physique régulière. La maman appliquera ces mêmes conseils pour l’alimentation de son enfant. Pour cela le suivi régulier de l’IMC ou de la courbe de poids de l’enfant sont de bons indicateurs.

Enfin, si la mère à un nouveau projet d’enfant, le pharmacien est là pour lui rappeler qu’avant l’arrêt de sa contraception, elle doit impérativement bénéficier d'une consultation préconceptionnelle. Cette dernière permettra notamment de vérifier l’HbA1c de la patiente afin d’éviter tout risque de malformation embryonnaire.

Conclusion

Deux informations importantes ressortent des recherches effectuées au cours de la dernière décennie sur le diabète gestationnel : l'importance de l'hygiène de vie des patientes et l'importance de la prise en charge de leur maladie.

L'obésité croissante en France et dans les pays industrialisés est une des raisons principales de la hausse de la prévalence du diabète gestationnel. A l'inverse, une prise en charge soutenue avec une bonne hygiène de vie améliore clairement le pronostic de ces grossesses. L'âge croissant des femmes enceintes joue aussi un rôle dans l'augmentation du nombre de femmes déclarant un diabète gestationnel.

L'augmentation de la prévalence du DT2 chez les personnes jeunes annonce également un nombre croissant de femmes enceintes avec un mauvais équilibre glycémique préconceptionnel et donc un taux de graves complications plus important. Peut-être devrions-nous revoir les modalités de diagnostic du diabète gestationnel en France et dépister toutes les femmes enceintes dès le 1er trimestre par une glycémie à jeun et/ou une HbA1c puis une HGPO 75 g entre la 24ème et la 28ème semaine d'aménorrhée.

Actuellement, encore beaucoup de femmes enceintes présentant un facteur de risque ne sont pas dépistées. D'autres femmes ayant accouchées après une grossesse avec un diabète gestationnel ne bénéficient pas de suivi régulier ou n'ont reçu aucune recommandation quant à leur hygiène de vie.

Cela représente un réel défi pour l'ensemble des professionnels de santé tant dans la prévention que dans la prise en charge intensive des femmes enceintes et par extension dans l'amélioration de l'hygiène de vie de la population dans sa globalité.

Beaucoup d'études doivent encore être menées pour évaluer le réel impact du diabète gestationnel sur les patientes et leurs enfants. Comme nous l'avons vu lors de l'énumération des complications qui lui sont liées, beaucoup de facteurs interagissent dans cet état pathologique. La difficulté sera alors d'établir si un facteur est la cause ou la conséquence d'une complication. Par exemple, l'HTAG est-elle une complication du diabète gestationnel

ou l'hygiène de vie de la patiente ou son âge sont la cause et de son diabète gestationnel et de son HTAG ?

Le pharmacien a toute sa place dans le suivi et la prise en charge du diabète gestationnel. Ses connaissances, sa proximité et sa disponibilité quasi permanente permettent de répondre aux sollicitations des patientes. Que ce soit sur la diététique, sur le traitement, sur la bonne compréhension de son traitement ou sur l'utilisation du matériel, le pharmacien suffit à répondre et à accompagner la patiente dans ces soins. Il peut également la tourner vers d'autres professionnels le cas échéant.

Les nouvelles missions du pharmacien lui confèrent un élargissement de ces fonctions et un rôle nouveau dans la santé publique. Si ces nouvelles fonctions sont étendues au diabète gestationnel, le pharmacien pourra, dans le cadre des entretiens pharmaceutiques, participer à l'éducation thérapeutique, les soins et la sécurisation des soins de ces patientes atteintes de diabète gestationnel.

Bibliographie

1. OMS, Définition. [En ligne]. URL : http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/fr

2. HAS. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. 2013

3. HAS. Diabète de type 1 de l'adulte. [En ligne]. URL : 2007. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ald8_guidemedecin_diabetetype1_revunp_vucd.pdf

4. Galtier F. Definitions, epidemiology, risk factors : Diabetes & Metabolism. 2010 ; 36(6), part 2 : 628-651

5. Billionnet C, Mitanchez D, Weill,A, Nizard J, Alla F, Hartemann A , Jacqueminet S. Gestational diabetes and adverse perinatal outcomes from 716,152 births in France in 2012. Diabetologia. 2017 ; 60(4) : 636-644

6. Cochin, Service Gynécologie obstrétrique. French multicentric survey of outcome of pregnancy in women with pregestational diabetes. Diab Care. 2003 ; 26 (11) : 2990 - 2993

7. Guerin A, Nisenbaum R, Ray JG. Use of Maternal GHb Concentration to Estimate the Risk of Congenital Anomalies in the Offspring of Women with Prepregnancy Diabetes. Diabetes Care. 2007 ; 30 : 1920-1925

8. Schwartz R, Teramo K A. Effects of diabetic pregnancy on the fetus and newborn. Semi,ars in Perinatology. 2000 ; 24(2) : 120-135

9. The diabetes control and complications trial research group. Effect of pregnancy on microvascular complications in the diabetes control and complications trial. Diabete care. 2000 ; 23(8) :1084-1091

10. Ben-Haroush A, Yogev Y, Hod M. Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with type 2 diabetes. Diabetic medicine. 2004 ; 21(2) : 103-113

11. Zib I, Raskin P. Novel insulin analogues and its mitogenic potential. Diabetes, obesity and metabolism. 2006 ; 8(6) : 611-620

12. Vargas R, Repke JT, Ural SH. Type 1 Diabetes Mellitus and Pregnancy. Obstetrics & Gynecology. 2010 ; 3(3) : 92-100

13. Pollex EK, Feig DS, Lubetsky A, Yip PM, Koren G. Insulin glargine safety in pregnancy: a transplacental transfer study. Diabetes Care. 2010 ; 33(1) : 29-33

14. Hiéronimus S, Cupelli C, Durand-Réville M, Bongain A, Fénichel P. Grossesse et diabète de type 2 : Quel pronostic fœtal ? Gynécologie Obstétrique & Fertilité. 2004 ; 32(1) : 23-27

15. Gutzin SJ, Kozer E, Magee LA, et al. The safety of oral hypoglycemic agents in the first trimester of pregnancy : a meta-analysis. Can J Clin Pharmacol. 2003 ; 10(4) : 179-183

16. Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF); Société francophone du diabète (SFD). Le diabète gestationnel. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2010 ; 39 : S1-342

17. Thompson D, Capes S, Feig DS, Kader T, Keely E, Kozak S, Ryan EA. Diabète et grossesse. Canadian Journal of Diabetes, 2008 ; 32(1) : 187-201

18. Galtier F. Definition, epidemiology, risk factors. Diabetes & Metabolism, 2010 ; 36(2) : 628-651

19. Osterman MJK, Martin JA, Menacker F. Expanded Health Data From the New Birth Certificate. National Vital Statistics Reports. 2006 ; Vol. 58(5) : 1-24

20. Kim SY, England L, Sappenfield W, Wilson HG, Bish CL, Salihu HM, Sharma AJ. Racial/ethnic differences in the percentage of gestational diabetes mellitus cases attributable to overweight and obesity, Florida, 2004–2007. Prev Chronic Dis. 2012 ; 9 : E88

21. Kim C, Liu T, Valdez R, Beckles GL. Does frank diabetes in first-degree relatives of a pregnant woman affect the likelihood of her developing gestational diabetes mellitus or nongestational diabetes? American Journal of obstetrics & gynecology. 2009 ; 201(6) : 576.e1-576.e6

22. Schwartz N, Nachum Z, Green MS. The prevalence of gestational diabetes mellitus recurrence--effect of ethnicity and parity: a metaanalysis. Am J Obstet Gynecol. 2015 ; 213(3) : 310-7

23. Cypryk K, Szymczak W, Czupryniak L, Sobczak M, Lewiński A. Gestational diabetes mellitus - an analysis of risk factors. Endokrynol Pol. 2008 ; 59(5) : 393-7

24. Kim SY, England L, Wilson HG, Bish C, Satten GA, Dietz P. Percentage of gestational diabetes mellitus attributable to overweight and obesity. Am J Public Health, 2010 ; 100(6) : 1047-1052

25. Torloni MR, Betrán AP, Horta BL, Nakamura MU, Atallah AN, Moron AF, Valente O. Prepregnancy BMI and the risk of gestational diabetes: a systematic review of the literature with meta-analysis. Obe Rev. 2009 ; 10(2) : 194-203

26. Shah A, Stotland NE, Cheng YW, Ramos GA, Caughey AB. The Association between Body Mass Index and Gestational Diabetes Mellitus varies by Race/Ethnicity. Am J Perinatol. 2011 ; 28(7) : 515-520

27. Hedderson MM, Gunderson EP, Ferrara A. Gestational weight gain and risk of gestational diabetes mellitus. Obstet Gynecol, 2010 ; 115(3) : 597-604

28. HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, Hadden DR, McCance DR, Hod M, Mcintyre HD, Oats JJ, Persson B, Rogers MS, Sacks DA. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. N Engl J Med. 2008 ; 358(19) : 1991-2002

29. Regnault N, Salanave B, Castetbon K, Cosson E, Vambergue A, Barry Y et al. Diabète gestationnel en France en 2012 : dépistage, prévalence et modalités de prise en charge pendant la grossesse. Bull Epidémiol Hebd. 2016 ; 9 : 164-73

30. Bachaoui M, Benharrat K, Namaoui N, Ayad F, Aribi S, Cherrak A, M. Belhadj. Prévalence du diabète gestationnel : impact des critères de l'IADPSG. Diab & Metab. 2012 ; 38(S2) : A44

31. Mañé L, Flores-Le Roux JA, Benaiges D, Rodríguez M, Marcelo I, Chillarón JJ, Pedro-Botet J, Llauradó G, Gortazar L, Carreras R, Payà A. Role of First-Trimester HbA1c as a Predictor of Adverse Obstetric Outcomes in a Multiethnic Cohort. J Clin Endocrinol Metab. 2017 ; 102(2) : 390-397

32. Piva I, Erle G, Thiella M, Lora L Strazzabosco M, Sicolo N, Federspil G. A study on the hyperinsulinism of late pregnancy. Journal of Endocrinological Investigation. 1991 ; 14(10) : 807-814

33. Sorenson RL, Brelje TC. Adaptation of Islets of Langerhans to Pregnancy: beta-cell Growth, Enhanced Insulin Secretion and the Role of Lactogenic Hormones. Horm Metab Res. 1997 ; 29(6) : 301-7

34. Kalkhoff, RK, Jacobson M, Lemper, D. Progesterone, Pregnancy and the Augmented Plasma Insulin Response. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1970 ; 31(1) : 24-28

35. Retnakaran R, Ye C, Kramer CK, Connely PW, Hanley JH, Sermer M, Zinman B. Evaluation of Circulating Determinants of Beta-Cell Function in Women With and Without Gestational Diabetes. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2016 ; 101 (7) : 2683-2691

36. Stoffel M, Bell KL, BlackBurn CL, Powell KL, Seo TS, Takeda J, Vionnet N, Xiang KS, Gidh-Jain M, Pilkis SJ, Ober C, Bell GI. Identification of glucokinase mutations in subjects with gestational diabetes mellitus. Diabetes. 1993 ; 42(6) : 937-40

37. Bergman RN. Towards physiological understanding of glucose tolerance. Minimal-model approach. Diabetes. 1989 ; 38(12) : 1512-27

38. Buchanan TA, Metzger BE, Freinkel N, Bergman RN. Insulin sensitivity and B-cell responsiveness to glucose during late pregnancy in lean and moderately obese women with normal glucose tolerance or mild gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol. 1990 ; 162(4) : 1008-1014

39. Rizza RA, Mandarino LJ, Gerich JE. Cortisol-induced insulin resistance in man: impaired suppression of glucose production and stimulation of glucose utilization due to a postreceptor detect of insulin action. J Clin Endocrinol Metab. 1982 ; 54(1) : 131-8

40. Gestational Diabète: Detection, management and Implications. Clinical Diabete. [En ligne]. URL : http://journal.diabetes.org/clinicaldiabetes/v16n1J-F98/pg4.htm

41. Friedman JE, Ishizuka T, Shao J, Huston L, Highman T, Catalano P. Impaired glucose transport and insulin receptor tyrosine phosphorylation in skeletal muscle from obese women with gestational diabetes. Diabetes, 1999 ; 48(9) : 1807-1814

42. Saad MJ, Maeda L, Brenelli SL, Carvalho CR, Paiva RS, Velloso LA. Defects in insulin signal transduction in liver and muscle of pregnants rats. Diabetologia, 1997 ; 40(2) : 179-86

43. Shao J, Catalano PM, Yamashita H, Ruyter I, Smith S, Youngren J, Friedman JE. Decreased insulin receptor tyrosine kinase activity and plasma cell membrane glycoprotein-1 overexpression in skeletal muscle from obese women with gestational diabetes mellitus (GDM): evidence for increased ser/thr phosphorylation in pregnancy and GDM. Diabetes. 2000 ; 49(4) : 603-610

44. Hauquel S, Gilbert M, Girard J. Pregnancy-induced insulin resistance in liver and skeletal muscles of the conscious rabbit. Am J Physiol.1987 ; 252(2pt1) : 165-9

45. Botta RM, Sinagra D, Donatelli M, Amato MP, Angelico MC, Cangemi C, Bompiani G. Evaluation of B-cell secretion and peripheral insulin resistance during pregnancy and after delivery in gestational diabetes mellitus with obesity. Acta Diabetol Lat. 1988 ; 25(1) : 81-8

46. Catalano MP, Tyzbir ED, Wolfe RR, Calles J, Roman NM, Amini SB, Sims EA Carbohydrate metabolism during pregnancy in control subjects and women with gestational diabetes. Am J Physiol. 1993 ; 264(l) : 60-7

47. Kautzky-Willer A, Prager R, Waldhausl W, Pacini G, Thomaseth K, Wagner OF, Ulm M, Streli C, Ludvik B .Pronounced insulin resistance and inadequate beta-cell secretion characterize lean gestational diabetes during and after pregnancy. Diabetes care. 1997 ; 20 (11) : 1717-1723

48. Kautzky-Willer A, Thomaseth K, Ludvik B, Nowotny P, Rabensteiner D, Waldhausl W, Pacini G, Prager R. Elevated islet amyloid pancreatic polypeptide and proinsulin in lean gestational diabetes. Diabetes. 1997 ; 46(4) : 607-14

49. Zimmer DM, Golichowski AM, Karn CA, Brechtel G, Baron AD, Denne SC. Glucose and amino acid turnover in untreated gestational diabetes. Diabetes Care. 1996 ; 19(6) : 591-596

50. Kühl C. Aetiology of gestational diabetes. Baillieres Clin Obstet Gynaecol. 1991 ; 5(2) : 279-92

51. Stoffel M, Bell KL, Blackburn CL, Powell KL, Seo TS, Takeda J, Vionnet N, Xiang KS, Gidh-Jain M, Pilkis SJ, Ober C, Bel GI. Identification of Glucokinase Mutations in Subjects With Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes. 1993 ; 42(6) : 937-940

52. Ornoy A. Le stress oxydatif embryonnaire comme mécanisme de la tératogénèse avec un accent particulier sur l'embryopathie diabétique. Toxicologie de la reproduction. 2007 ; 24(1) : 31-41

53. Stanton C, Lawn JE, Rahman H, Wilczynska-Ketende K, Hill K. Stillbirth rates: delivering estimates in 190 countries. Lancet. 2006 ; 307(9521) : 1487-1494

54. Flenady V., Koopmans L., Middleton P., Frøen J.F., Smith G.C., Gibbons K., Coory M, Gordon A, Ellwood D, McIntyre HD, Fretts R, Ezzati M. Major risk factors for stillbirth in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. The Lancet. 2011 ; 377(9774) : 1331-1340

55. Collège national des gynécologues et obstétriciens Français. Les pertes de grossesse. 2014 : 621-642

56. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. Effect of Treatment of Gestational Diabetes Mellitus on Pregnancy Outcomes. N Engl J Med. 2005 ; 352 : 2477-2486

57. Wren C, Birrell G, Hawthorne G. Cardiovascular malformations in infants of diabetic mothers. Heart. 2003 ; 89(10) : 1217-20

58. Fotso Kamdem A., Burguet A., Aubert D. Diabète gestationnel et malformations de l'appareil urinaire : une étude cas témoins en milieu hospitalier. Prog Urol. 2005 ; 15 : 53-58

59. Russell NE, Holloway P, Quinn S, Foley M, Kelehan P, McAuliffe FM. Cardiomyopathy and cardiomegaly in stillborn infants of diabetic mothers. Pediatr Dev Pathol. 2008 ; 11 : 10-4

60. Association des Utilisateurs de Dossiers Informatisés en Pédiatrie, Obstétrique et Gynécologie - AUDIPOG. [En ligne]. URL : http://www.audipog.net/pdf/courbes_pds.pdf

61. Modanlou HD, Komatsu G, Dorchester W, Freeman RK, Bosu SK. Large-for-gestational-age neonates: anthropometric reasons for shoulder dystocia. Obstet Gynecol. 1982 ; 60(4) : 417-23

62. Collège national des gynécologues et obstétriciens Français. Prévention de la prématurité spontanée et de ses conséquences. 2016 : 587-608

63. Hedderson MM, Ferrara A, Sacks DA. Gestational Diabetes Mellitus and Lesser Degrees of Pregnancy Hyperglycemia : Association With Increased Risk of Spontaneous Preterm Birth. Obstétrics et gynécology. 2003 ; 102(4) : 850-856

64. Landon et al. A Multicenter, Randomized Trial of Treatment for Mild Gestational Diabetes. N Engl J Med. 2009 ; 361 : 1339-1348

65. HAS. Grossesses à risque : orientation des femmes enceintes entre les maternités en vue de l'accouchement. 2009

66. Nerenberg KA, Johnson JA, Leung B, Savu A, Ryan EA, Chik CL, Kaul P. Risks of Gestational Diabetes and Preeclampsia Over the Last Decade in a Cohort of Alberta Women. JOGC. 2013 ; 35(11) : 986-994

67. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française. Infections urinaires au cours de la grossesse. 2015

68. Monier I. La dystocie des épaules, une analyse des pratiques à l'hôpital Foch de Suresnes. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction. 2011 ; 40(1) : 50-57

69. Oury JF, Feraud O, Renner JP, Gomri M. De la difficulté à la dystocie des épaules – prise en charge. 2015 : 219-233

70. Moore TR. A comparison of amniotic fluid fetal pulmonary phospholipids in normal and diabetic pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2002 ; 186(4) : 641-50

71. Langer O, Yogev Y, Most O, Xenakis EM. Gestational diabetes: the consequences of not treating. Am J Obstet Gynecol. 2005 ; 192(4) : 989-97

72. G Beucher, B Viaris de Lesegno, M Dreyfus. Complications maternelles du diabète gestationnel. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction. 2010 ; 39(8S2) : 171-188

73. Pettitt DJ, Bennett PH, Saaf MF, Charles MA, Rhodus MF, Knowler WC. Abnormal glucose tolerance during pregnancy in Pima Indian women. Longterm effects on Offspring. Diabetes. 1991 ; 40(2) : 126-30

74. Gauguier D, Bihoreau MT, Picon L, Ktorza A. Insulin Secretion in Adult Rats After Intrauterine Exposure to Mild Hyperglycemia During Late Gestation. Diabetes. 1991 ; 40(2) : 109-14

75. Hillier TA, Pedula KL, Schmidt MM, Mullen JA, Charles MA, Pettitt DJ. Childhood obesity and metabolic imprinting: The ongoing effects of maternal hyperglycemia. Diabetes care. 2007 ; 30(9) : 2287-92

76. Clausen TD, Mathiesen ER, Hansen T, Pedersen O, Jensen DM, Lauenborg J, Schmidt L, Damm P. Overweight and the metabolic syndrome in adult offspring of women with diet-treated gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2009 ; 94(7) : 2464-70

77. Schaller S, Vambergue A, Lenne X, Goeusse P, Bresson R, Fontaine P. Devenir des enfants nés de mères ayant eu un diabète gestationnel (DG) ou une hyperglycémie modérée de la grossesse (HMG) dans la région Nord-Pas de Calais. Étude Diagest 2. Diabetes & Metabolism. 2009 ; 35 (1) : A1

78. Matthew W, Gillman MD, Oakey H, Baghurst PA, Volkmer RE, Robinson JS, Crowther CA. Effect of Treatment of Gestational Diabetes Mellitus on Obesity in the Next Generation. Diabetes Care. 2010 ; 33(5) : 964-968

79. Vérier-Mine O. Devenir maternel après un diabète gestationnel. Dépistage et prévention du diabète de type 2. Revue de littérature. Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction. 2010 ; 39(8) : S299-S321

80. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes : a systematic review and meta-analysis. The Lancet. 2009 ; 373(9677) : 1773-1779

81. Vambergue A, Schaller S, Lenne X, Lemaire C, Dognin C, Fontaine P. Devenir de la mère onze ans après un diabète gestationnel (DG) ou une hyperglycémie modérée de la grossesse (HMG) dans la région Nord-Pas de Calais. Étude Diagest 2. Diabetes & Metabolism. 2009 ; 35(S1) : 1

82. Fontaine P, Marissal JP, Cazaubiel M, Rejou MC, Verier-Mine O, Lepeut M, Bresson R, Grit I, Deruelle P, Vambergue A. Prévention du diabète de type 2 chez les femmes ayant présenté un diabète gestationnel : Étude DIAGEST 3 : données démographiques et adhésion au programme. Diabete & Metabolism. 2013 ; 39(1) : A23

83. Kautzky-Willer A, Prager R, Waldhausl W, Pacini G, Thomaseth K, Wagner OF, Ulm M, Streli C, Ludvik B. Pronounced insulin resistance and inadequate beta-cell secretion characterize lean gestational diabetes during and after pregnancy. Diabetes Care. 1997 ; 20(11) : 1717-23

84. Xiang AH, Li BH, Black MH, Sacks DA, Buchanan TA, Jacobsen SJ, Lawrence JM. Racial and ethnic disparities in diabetes risk after gestational diabetes mellitus. Diabetologia. 2015 ; 58(2) : 272-281

85. Fraser RB, Ford FA, Milner RD. A controlled trial of a high dietary fibre intake in pregnancy - effects on plasma glucose and insulin levels. Diabetologia. 1983 ; 25(3) : 238-41

86. Hawkins JS, Casey BM, Lo JY, Moss K, McIntire DD, Leveno KJ. Weekly compared with daily blood glucose monitoring in women with diet-treated gestational diabetes. Obstet gynecol. 2009 ; 113(6) : 1307-12

87. Brankston GN, Mitchell BF, Ryan EA, Okun NB. Resistance exercise decreases the need for insulin in overweight women with gestational diabetes mellitus. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2004 ; 190(1) : 188-93

88. Pollex E, Denice S, Feig MD. Insulin glargine safety in pregnancy. A transplacental transfer study. Diabetes Care. 2010 ; 33 : 29-33

89. Nachum Z, Ben-Schlomo I, Weiner E, Shalev E. Twice daily insulin versus four times daily insulin dose regimens for diabetes in pregnancy : randomized controlled trial. BMJ. 1999 ; 319(7219) : 1223-1227

90. PNNS. Manger Bouger. [En ligne]. URL : http://www.mangerbouger.fr/Les-9-reperes/Les-9-reperes-a-la-loupe

91. PNNS. Manger Bouger. [En ligne]. URL : http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1059.pdf

92. Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF), Winer N, Parnet P, Darmaun D. Quelle nutrition et quelles supplémentations pour les femmes enceintes? Mise à jour en gynécologie et obstétrique. 2013

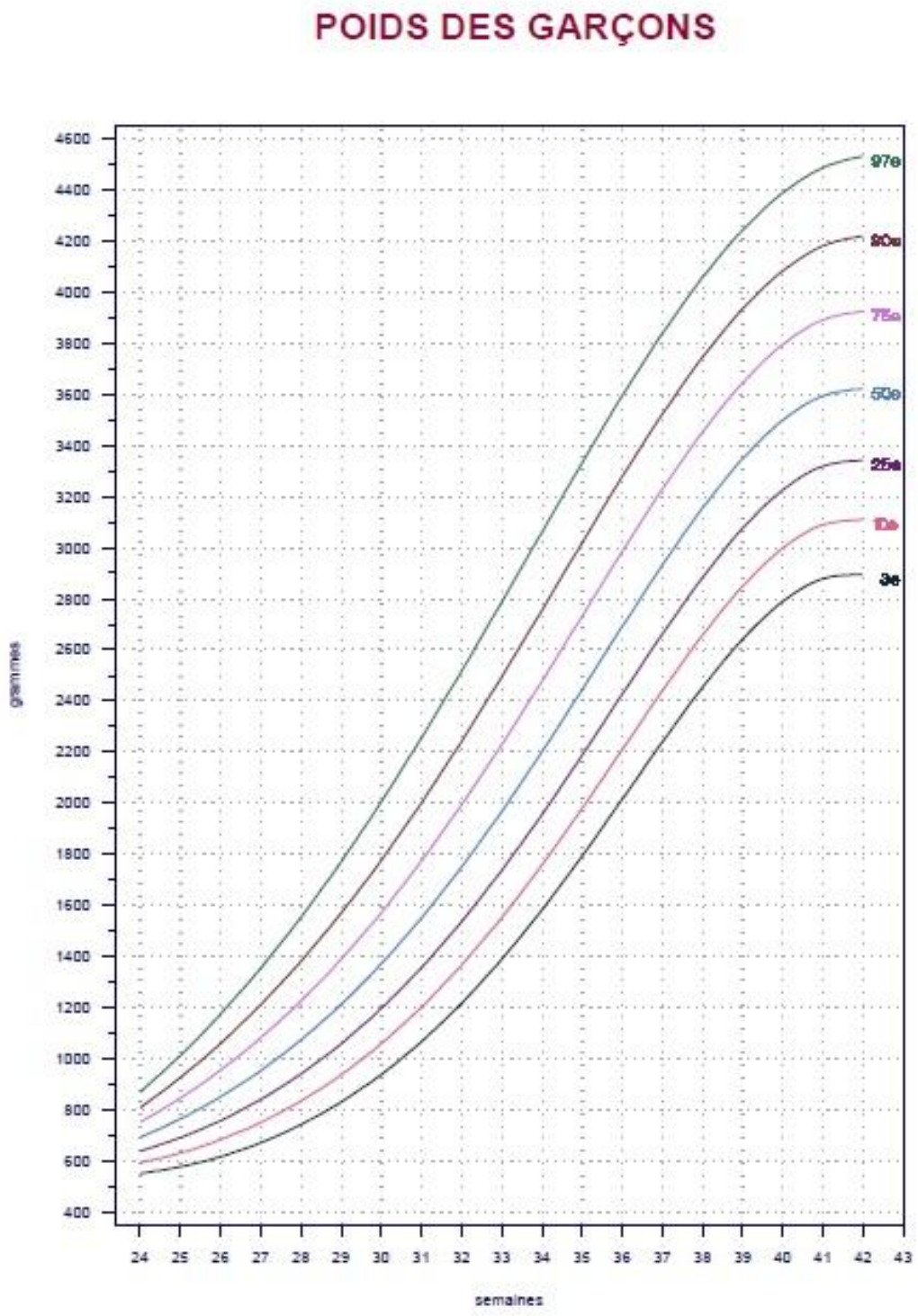
93. ISO : Organisation internationale de normalisation. [En ligne]. URL : https://www.iso.org/fr/standard/54976.html

94. Accuchek. [En ligne]. URL : https://www.myaccuchek.fr/Commande_Pharma/carnets-ASG/carnets-ASG-personnalisation.asp?traitement=insuline

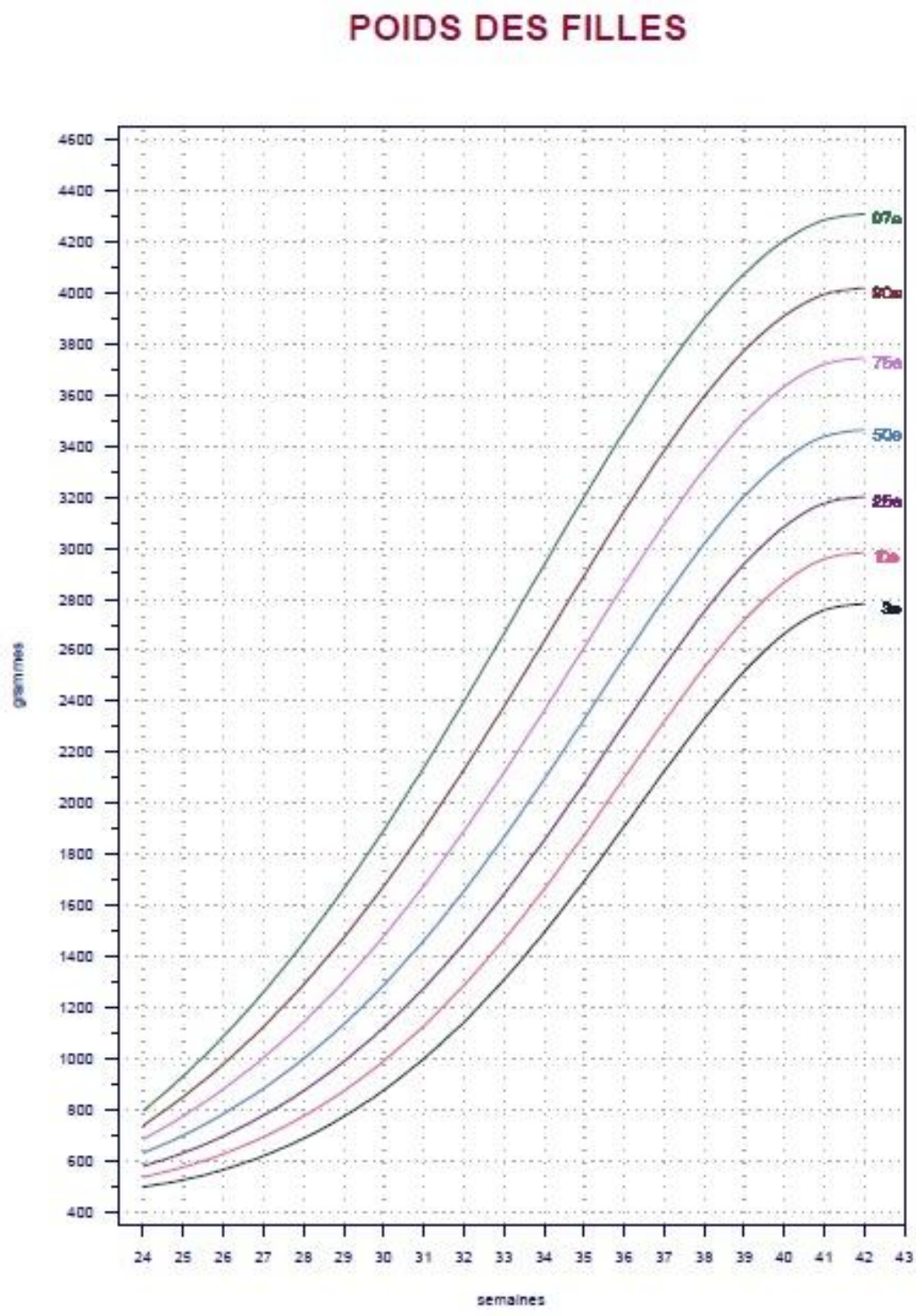
95. World Diabetes Foundation. [En ligne]. URL : http://www.worlddiabetesfoundation.org/sites/default/files/Management%20guide%20booklet%20for%20health%20professionals%20in%20French_WDF07-278.pdf.

Annexes

Annexe 1 :



Annexe 1 (suite) :



Annexe 2 :

REPÈRES DE CONSOMMATION POUR LES FEMMES ENCEINTES

Fruits et/ou légumes		Au moins 5 par jour
Pain et autres aliments céréaliers, pommes de terre et légumes secs		À chaque repas et selon l'appétit
Lait et produits laitiers		3 par jour
Viandes Poissons et produits de la pêche Œufs		1 ou 2 fois par jour
Matières grasses ajoutées		Limiter la consommation
Produits sucrés		Limiter la consommation
Boissons		De l'eau à volonté
Sel		Limiter la consommation
Activité physique		L'équivalent d'au moins une demi-heure de marche chaque jour

HOLLEVILLE, Guillaume

Le diabète gestationnel : Ses causes et ses conséquences pour la mère et son enfant.
Rôle du pharmacien d'officine dans sa prise en charge.

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE
Année 2016 – 2017

Mots-clés : Diabète gestationnel – Morbi-mortalité materno-fœtale – Règles hygiéno-diététique – Autosurveillance glycémique – Rôle du pharmacien d'officine

RESUME

Le diabète gestationnel est une maladie métabolique qui voit sa prévalence en très nette augmentation partout dans le monde. Les nombreuses études menées au cours de la dernière décennie ont permis de mieux connaître cette maladie, ces facteurs de risque et ces conséquences.
Grâce à ces dernières avancées, nous sommes capables aujourd'hui de mieux dépister les femmes enceintes qui en sont atteintes et de mieux les prendre en charge. Cela a permi d'en diminuer grandement sa morbi-mortalité materno-fœtale. La question du dépistage systématique chez toutes les femmes enceintes doit tout de même se poser, car une proportion non négligeable de femmes atteintes de diabète gestationnel ne présente aucun facteur de risque.
Aujourd'hui, le rapport entre le diabète gestationnel et l'obésité ou la prise de poids pendant la grossesse est clairement établi. Cela permet d'aiguiller la prise en charge de la maladie vers des mesures hygiéno-diététique et un autocontrôle intensif afin d'investir les patientes dans leur prise en charge. Le pharmacien d'officine a toute sa place dans ce parcours de soin pour accompagner, conseiller et soutenir ses patientes dans cette nouvelle démarche de soin.

SUMMARY

Gestational diabetes melitus is a metabolic disease that has seen its prevalence increase dramatically all over the world. Many studies carried out over the past decade have led to a better understanding of this disease, its risk factors and its consequences.
Thanks to these latest advances, we are now able to better detect and better manage pregnant women affected by it. This has greatly reduced maternal-fetal morbidity and mortality. The question of routine screening for all pregnant women should nevertheless arise because a significant proportion of women with gestational diabetes do not have any risk factors.
Today, the relationship between gestational diabetes and obesity or weight gain during pregnancy is clearly established. This makes it possible to refer the management of the disease to hygiene-dietetic measures and intensive self-control in order to invest the patients in their management. The pharmacist has its place in this course of care to accompany, advise and support its patients in this new approach to care.

Président : CHILLON Jean-Marc, professeur à l'UFR de pharmacie, Amiens
Membres : CIMINO Luc, médecin chef de service Diabétologie, Endocrinologie, Saint-Quentin
VAN HAMME Sébastien, pharmacien d'officine, Saint-Quentin