



HAL
open science

Prise en charge et suivi du diabète chez la femme enceinte (pré-conceptionnel et gestationnel)

Kleina Queheille

► **To cite this version:**

| Kleina Queheille. Prise en charge et suivi du diabète chez la femme enceinte (pré-conceptionnel et gestationnel). Sciences du Vivant [q-bio]. 2022. dumas-03769710

HAL Id: dumas-03769710

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03769710>

Submitted on 5 Sep 2022

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.

U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2022

Thèse n° 75

THESE POUR L'OBTENTION DU
DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par QUEHEILLE, Kleina

Née le 18 septembre 1996 à Oloron Sainte-Marie

Le 12 Juillet 2022

**PRISE EN CHARGE ET SUIVI DU DIABETE CHEZ LA FEMME ENCEINTE
(PRE-CONCEPTIONNEL ET GESTATIONNEL)**

Sous la direction de : Ghislaine BOUVIER

Membres du jury :

Mr QUIGNARD Jean-François

Président du jury

Mme BOUVIER Ghislaine

Directrice de thèse et
membre du jury

Mme BAILLET-BLANCO Laurence

Membre du jury

Remerciements

Je souhaite tout d'abord remercier sincèrement Mme Ghislaine BOUVIER, maitresse de conférences, d'avoir accepté de diriger cette thèse. Merci pour le temps que vous avez accordé à ce travail, pour vos conseils, vos remarques et vos corrections.

Je veux également remercier le président du jury, le Professeur Jean-François QUIGNARD.

Un grand merci au Docteur Laurence BAILLET-BLANCO, médecin endocrinologue, d'avoir accepté d'être membre du jury et plus particulièrement pour toute l'aide qu'elle a pu m'apporter dans la rédaction de cette thèse. Merci d'avoir lu et annoté mon travail avec pertinence et bienveillance.

Je souhaiterais remercier également Mme D. que j'ai pu suivre en consultation diabétologique et diététique à l'hôpital Haut-Lévêque dans le cadre de la rédaction de cette thèse.

Merci à mes amies de Pharma,

Aurélie, Mariane, Léa, Agathe et Nabila. Merci pour votre aide et pour tous ces bons moments partagés, ces délires et ces fous rires, qui m'ont accompagné et soutenue tout au long de ces études. Merci pour ces belles amitiés.

Lagüneri,

Beti berak, betidanik eta betiko. Milesker handi bat hor izan beitzide hainbeste urtez.

(Mes amies, toujours les mêmes, depuis toujours et pour toujours. Merci d'être à mes côtés depuis toutes ces années)

Eta familiari,

Aita, Ama, Otx, Margi, Andrée (eta Amañi). Bihotz bihotzetik esker mila züen süstengüarentako. Ama eta Andrée, milesker pazientzia üken beitzüue tesia lüze honen irakurteko eta xüxentzeko. Azkenean ürrrentü dükala ! Pott lodiak züer.

(Et ma famille, mon père, ma mère, mes sœurs, ma tante Andrée et ma grand-mère. Merci pour votre soutien. Ma mère et Andrée, merci pour la patience que vous avez eue pour lire et corriger cette longue thèse. J'ai enfin terminé ! Je vous embrasse)

Sommaire

Remerciements	2
Sommaire	3
Liste des abréviations	7
Liste des unités	8
Table des illustrations	9
Table des tableaux	10
INTRODUCTION	11
Partie I - PHYSIOPATHOLOGIE DU DIABETE	12
A. Définitions	12
B. Physiologie	12
1. Métabolisme du glucose.....	12
1.1. L'adénosine triphosphate (ATP).....	12
1.2. Différentes voies du métabolisme glucidique (8)	13
2. Régulation de la glycémie = glycorégulation	15
2.1. Rôle central du foie.....	15
2.2. Rôle des hormones pancréatiques	16
2.3. Autres hormones régulatrices	18
3. Modifications physiologiques au cours de la grossesse.....	18
C. Le diabète pré-conceptionnel.....	19
1. Définitions	19
2. Données épidémiologiques	20
3. Le diabète de type 1	23
3.1. Mécanisme physiopathologique.....	24
3.2. Diagnostic	25
3.3. Traitement	27
4. Le diabète de type 2	27
4.1. Mécanisme physiopathologique.....	28
4.2. Diagnostic	29
4.3. Dépistage.....	29
4.4. Traitement	31
5. Complications chroniques du diabète	31
6. Complications lors de la grossesse	32
6.1. Risques pour la mère	32
6.2. Risques pour le fœtus et le nouveau-né	35
D. Le diabète gestationnel	40

1.	Données épidémiologiques	41
2.	Mécanisme pathologique	42
3.	L'impact de l'étude HAPO.....	43
4.	Dépistage.....	44
4.1.	Dépistage en deux temps	44
4.2.	Présentation de trois études clés sur le dépistage du diabète gestationnel.....	46
5.	Risques et complications	47
5.1.	Risques pour la mère	47
5.2.	Risques pour le nouveau-né	48
Partie II - PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DU DIABETE CHEZ LA FEMME ENCEINTE.....		49
A.	Trois grands piliers de la thérapeutique diabétique	49
1.	Les mesures hygiéno-diététiques	49
1.1.	Les bases de l'alimentation.....	49
1.2.	Alimentation équilibrée	56
1.3.	Nutrition et diabète	59
1.4.	Alimentation chez la femme enceinte	59
1.5.	Activité physique	61
2.	L'autosurveillance glycémique	63
2.1.	Principe.....	63
2.2.	Les objectifs glycémiques	64
2.3.	Intérêt chez la femme enceinte	65
3.	L'insulinothérapie	66
3.1.	Principe et objectifs	66
3.2.	Structure de l'insuline.....	66
3.3.	Mécanisme d'action de l'insuline (107)	67
3.4.	Rôles de l'insuline	68
3.5.	Différents types d'insuline et analogues.....	69
3.6.	Schéma insulinique (22,106).....	73
3.7.	Effets indésirables.....	74
3.8.	Contre-indications	76
3.9.	Insulinothérapie chez la femme enceinte	76
B.	Stratégies thérapeutiques chez la femme enceinte	77
1.	Femme avec diabète pré-gestationnel	77
1.1.	Prise en charge pré-conceptionnelle (39,42)	77
1.2.	Mesures hygiéno-diététiques	80
1.3.	Autosurveillance glycémique.....	81

1.4.	Intensification de l'insulinothérapie chez la femme diabétique de type 1	81
1.5.	Cas particulier de la femme diabétique de type 2	84
1.6.	Découverte d'une grossesse « surprise »	85
2.	Femme avec diabète gestationnel.....	85
2.1.	Mesures hygiéno-diététiques	87
2.2.	Autosurveillance glycémique.....	88
2.3.	Insulinothérapie.....	89
2.4.	Utilisation des antidiabétiques oraux	89
3.	Prise en charge à la maternité	92
3.1.	Accouchement.....	92
3.2.	Prise en charge maternelle	96
3.3.	Prise en charge néonatale	97
Partie III - SUIVI MEDICAL AU COURS DE LA GROSSESSE DIABETIQUE		99
A.	Suivi obstétrical de la grossesse	99
1.	Consultations médicales.....	99
2.	Echographies	100
3.	Examens biologiques	101
4.	Dépistage de la trisomie 21	102
5.	Suivi chez la femme enceinte diabétique	102
B.	Suivi diabétologique	104
1.	Suivi de l'équilibre du diabète	104
1.1.	Autosurveillance glycémique.....	104
1.2.	Hémoglobine glyquée et fructosamine.....	105
2.	Suivi des complications du diabète pré-conceptionnel	107
C.	Suivi en post-partum et à long terme	108
1.	Suivi en post-partum	108
1.1.	De la mère	108
1.2.	Du nouveau-né	109
2.	Suivi à long terme	110
2.1.	De la mère	110
2.2.	De l'enfant	116
Partie IV - PLACE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LE PARCOURS DE SOIN		120
.....		120
A.	Accompagnement de la patiente	120
B.	Rappel des mesures hygiéno-diététiques.....	121
C.	Autosurveillance glycémique.....	122
1.	Objectifs glycémiques.....	122

2.	Matériel	122
2.1.	Glycémies capillaires (113,182)	122
2.2.	Surveillance du glucose en continue.....	124
3.	Etapas de la mesure des glycémies capillaires.....	126
D.	Insulinothérapie	127
1.	Modalités de conservation	128
2.	Zones et points d'injection	128
3.	Matériel	130
3.1.	Les stylos (113,189)	130
3.2.	Les aiguilles.....	131
3.3.	Les flacons et seringues	132
3.4.	Les pompes.....	132
4.	Etapas de l'injection d'insuline	134
5.	Précautions d'emploi.....	136
E.	Gestion des déchets	136
F.	Autres conseils	138
1.	Glycémie du premier trimestre	138
2.	Hyperglycémie provoquée par voie orale.....	138
3.	Application Gluci-Chek	139
	CONCLUSION	140
	Annexes	143
	Annexe 1 – Modèle d'un carnet d'autosurveillance glycémique	143
	Annexe 2 – Compte-rendu du suivi d'une patiente présentant un diabète gestationnel lors de l'initiation de sa prise en charge à l'hôpital Haut-Lévêque à Bordeaux.....	144
	Bibliographie	147
	Sources des figures	161
	Sources des tableaux	165

Liste des abréviations

AET = apports énergétiques totaux

AFSSA = Agence française de sécurité sanitaire des aliments

AG = acide gras

AMM = autorisation de mise sur le marché

ANSES = Agence nationale de sécurité de l'alimentation, de l'environnement et du travail

ASG = autosurveillance glycémique

ATP = adénosine triphosphate

CNAMTS = Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés

CNGOF = Collège national des gynécologues et obstétriciens français

CMU-c = couverture maladie universelle complémentaire

CRAT = Centre de référence sur les agents tératogènes

DASRI = déchets d'activités de soins à risque infectieux

DT1 = diabète de type 1

DT2 = diabète de type 2

DG = diabète gestationnel

ECBU = examen cytobactériologique urinaire

HAS = Haute autorité de santé

HbA1 = hémoglobine A1

HbA1c = hémoglobine A1 glyquée

HGPO = hyperglycémie provoquée par voie orale

HPL = hormone Lactogène Placentaire Humaine

HTA = hypertension artérielle

IFG = altération de la glycémie à jeun ou impaired fasting glucose

IG = index glycémique

IGT = intolérance au glucose ou impaired glucose tolerance

IMC = indice de masse corporelle

Inserm = Institut national de la santé et de la recherche médicale

NPH = Neutral Protamine Hagedorn

OMS = Organisation mondiale de la santé

SA = semaine d'aménorrhée

Liste des unités

cL = centilitre

g = gramme

g/kg/j = gramme par kilogramme par jour

g/L = gramme par litre

kcal = kilocalorie

kcal/j = kilocalorie par jour

kg = kilogramme

kg/m² = kilogramme par mètre carré

km = kilomètre

mg = milligramme

mg/L = milligramme par litre

mL = millilitre

mm = millimètre

mmHg = millimètre de mercure

mmol/L = millimole par litre

µg = microgramme

µmol/L = micromole par litre

UI = unité d'insuline

UI/kg/j = unité d'insuline par kilogramme par jour

Table des illustrations

Figure 1 - Métabolisme glucidique	13
Figure 2 - Coupe et schéma d'une coupe de pancréas humain	16
Figure 3 - Régulation de la glycémie par le pancréas	17
Figure 4 - Répartition de la prévalence du diabète traité par âge et sexe en 2016 en France	21
Figure 5 - Prévalence du diabète traité pharmacologiquement par département en 2020 en France	21
Figure 6 - Prévalence du diabète traité pharmacologiquement selon l'indice de désavantage social de la commune de résidence en 2016 en France	22
Figure 7 - Taux d'incidence du DT1 chez les enfants en France entre 2013 et 2015	23
Figure 8 - Les effets de la glucotoxicité et de la lipotoxicité	29
Figure 9 - Risque de malformation fœtale en fonction du taux d'HbA1c péri-conceptionnelle	36
Figure 10 - Prévalence du DG en France entre 2009 et 2014	41
Figure 11 - Prévalence du DG en France entre 2009 et 2014 selon l'âge maternel	41
Figure 12 - Prévalence du DG en France entre 2009 et 2014 chez les femmes bénéficiant de la CMU-c ou non	41
Figure 13 - Prévalence du DG en France entre 2009 et 2014 selon le territoire.....	42
Figure 14 - Glycémies après une HGPO selon l'état physiopathologique du patient.....	45
Figure 15 - Réponse glycémique selon l'index glycémique.....	50
Figure 16 - Le bateau alimentaire.....	58
Figure 17 - Indications, modalités de mesure et objectifs glycémiques d'une ASG selon le type de diabète	64
Figure 18 - Structure de l'insuline.....	67
Figure 19 - Sécrétion d'insuline	67
Figure 20 - Mécanisme d'action de l'insuline	68
Figure 21 - Comparaison de la cinétique des différents types d'insulines.....	69
Figure 22 - Cinétique des insulines humaines recombinantes.....	70
Figure 23 - Cinétique des analogues rapides de l'insuline	70
Figure 24 - Cinétique des insulines humaines d'action prolongée.....	71
Figure 25 - Cinétique des analogues lents de l'insuline	71
Figure 26 - Cinétique des insulines prémélanges	72
Figure 27 - Schéma insulinique "basal-bolus".....	74
Figure 28 - Taux de diagnostic de DT2 en post-partum en fonction des facteurs de risque présenté(s) par la femme	113
Figure 29 - Taux de glycémie anormale suite à une HGPO en post-partum en fonction des facteurs de risque présenté(s) par la femme	113
Figure 30 - Calendrier de consultation médicale recommandé chez l'enfant et l'adolescent	116
Figure 31 - Exemple d'un lecteur glycémique OneTouch Select Plus®	122
Figure 32 - Exemple de lancette	123
Figure 33 - Exemple d'auto-piqueur	123
Figure 34 - Exemple de bandelettes	123
Figure 35 - Glycémie interstitielle versus glycémie capillaire	125
Figure 36 - Capteur et lecteur glycémique FreeStyle Libre®	126
Figure 37 - Etapes de l'autosurveillance glycémique capillaire	127
Figure 38 - Rotation des points d'injection.....	129
Figure 39 - Zones d'injection	129
Figure 40 - Modèle d'un stylo jetable.....	130
Figure 41 - Modèle d'un stylo rechargeable.....	131

Figure 42 - Aiguille neuve versus aiguille réutilisée	131
Figure 43 - Exemple de deux modèles de seringue	132
Figure 44 - Schéma d'une pompe à insuline externe.....	133
Figure 45 - Etapes de l'injection d'insuline avec un stylo	135
Figure 47 - Déchets piquants, coupants, tranchants recueillis dans les boîtes à aiguilles	137
Figure 46 - Boîtes à aiguilles	137
Figure 48 - Circuit DASTRI.....	138
Figure 49 - Visualisation de l'application Gluci-Chek	139

Table des tableaux

Tableau 1 - Différents degrés d'hyperglycémie	20
Tableau 2 - Principaux auto-anticorps présents dans le DT1 et leur fréquence au diagnostic	24
Tableau 3 - Fréquence estimée du DT1 chez les apparentés de sujets DT1	25
Tableau 4 - Liste des principales malformations fœtales en cas de diabète maternel	37
Tableau 5 - Valeurs seuils de l'IADPSG de dépistage du diabète gestationnel	45
Tableau 6 - Principaux glucides retrouvés dans la nature	50
Tableau 7 - Exemple d'index glycémique de certains aliments courants	51
Tableau 8 - Classification et sources des acides gras.....	53
Tableau 9 - Prise de poids recommandée selon l'IMC pré-conceptionnel.....	60
Tableau 10 - Besoins particuliers en micronutriments durant la grossesse et leurs sources.....	61
Tableau 11 - Objectifs glycémiques chez un patient DT1 adulte	64
Tableau 12 - Objectifs glycémiques chez la femme enceinte diabétique	65
Tableau 13 - Tableau récapitulatif des insulines utilisées actuellement en France	73
Tableau 14 – Données sur l'utilisation des analogues de l'insuline chez la femme enceinte	77
Tableau 15 - Comparaison des objectifs glycémiques avant et pendant la grossesse	78
Tableau 16 - Objectifs glycémiques chez la femme enceinte avec DT1 ou DT2	81
Tableau 17 - Objectifs glycémiques chez le femme enceinte avec DG	88
Tableau 18 - Tableau d'équivalence entre la glycémie moyenne et l'HbA1c	106
Tableau 19 - Liste des principaux lecteurs de glycémies sur le marché.....	124

INTRODUCTION

Le diabète est une maladie chronique très répandue dans le monde entraînant des répercussions importantes, à la fois sur la santé et la qualité de vie des patients. C'est la maladie chronique non contagieuse la plus fréquente dans le monde, avec une progression considérable du nombre de cas depuis les années 80. C'est un véritable problème de santé, que l'OMS qualifie même de pandémie (1).

La grossesse est une étape physiologique importante dans la vie d'une femme. Lorsque celle-ci est conjugée au diabète, de nombreuses complications aussi bien chez la mère que chez le fœtus en croissance peuvent survenir. Ce sont des grossesses dites « à risque ». Malgré la prise en charge précoce et l'amélioration de la thérapeutique ces dernières années, le risque fœto-maternel reste présent, pendant la grossesse mais également plus tard, durant la vie de la mère et de l'enfant. Chaque année dans le monde, plus de 20 millions d'enfants sont exposés à un diabète maternel lors de leur développement in utero, ce qui représente environ un nouveau-né sur six, dont près de 16 % d'un diabète authentique et 84 % d'un diabète gestationnel (2,3).

Ce travail de thèse a pour objectif d'une part, de rassembler, dans un même document, les stratégies thérapeutiques, médicamenteuses ou non, et le suivi durant la grossesse ainsi qu'après l'accouchement des femmes enceintes diabétiques, et ce pour les principaux types de diabètes ; et d'autre part, de revaloriser le rôle essentiel du pharmacien d'officine dans l'accompagnement des femmes enceintes diabétiques.

Dans tout le document, nous distinguerons les femmes atteintes d'un diabète (de type 1 ou 2) avant la conception, des femmes diagnostiquées d'un diabète gestationnel.

Dans la première partie, la physiopathologie des principaux types de diabètes pouvant être rencontrés chez la femme enceinte sera rappelée ainsi que les complications fœtales et maternelles qu'engendrent ces derniers sur le déroulement de la grossesse. La seconde partie détaillera les stratégies thérapeutiques mises en place en cas de diabète chez la femme enceinte. La troisième partie évoquera le suivi obstétrical et diabétologique indiqué tout au long de la grossesse, en post-partum ainsi qu'à long terme. Enfin, le rôle du pharmacien d'officine sera présenté, tant en termes d'éducation thérapeutique que dans les conseils à apporter aux femmes enceintes diabétiques. Le principal intérêt est de voir à quel niveau le pharmacien pourrait s'intégrer dans le parcours de soin.

Partie I - PHYSIOPATHOLOGIE DU DIABETE

A. Définitions

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), définit le diabète comme « une maladie chronique qui survient lorsque le pancréas ne produit pas assez d'insuline ou lorsque l'organisme n'est pas capable d'utiliser efficacement l'insuline qu'il produit » (4). Le diabète va alors conduire à une hyperglycémie chronique qui à terme est responsable de nombreuses complications organiques.

Le mot diabète vient du grec (« *diabētēs* ») qui signifie « siphon » ou « passer à travers », qui fait référence à la fuite urinaire anormale ou excessive du glucose, substance physiologique normalement régulée, dans le cas du diabète *mellitus* dit « sucré » (5). Cette dénomination évoque également l'un des symptômes majeurs de la maladie : la polyurie (= envie d'uriner fréquemment).

La glycémie désigne la concentration de glucose circulant dans le sang. Chez un sujet sain, elle a une valeur comprise entre 0,70 et 1,10 g/L à jeun (ou 3,90 et 5,50 mmol/L) (6). En dessous de 0,70 g/L, le patient se retrouve en hypoglycémie ; au-dessus de 1,10 g/L, il s'agit d'une hyperglycémie (7).

B. Physiologie

1. Métabolisme du glucose

Le métabolisme regroupe toutes les transformations chimiques qui vont se produire dans une cellule ou dans un ensemble de cellules. Ces transformations ont pour but de convertir des nutriments (glucides, lipides, protéines) en produits finis, chimiquement plus complexes, et de produire l'énergie nécessaire à l'organisme. Ce processus est possible grâce à plusieurs séries de réactions enzymatiques qui sont organisées et très régulées.

Il existe trois grands types de métabolisme : glucidique, lipidique et azoté. Nous allons nous intéresser plus spécifiquement au métabolisme glucidique qui est orienté vers la production et le stockage d'énergie. L'organisme dépense de l'énergie en continue, le métabolisme glucidique est donc indispensable au bon fonctionnement et aux fonctions vitales du corps humain (8).

1.1. L'adénosine triphosphate (ATP)

Il existe un fournisseur universel d'énergie, qui est l'ATP (Adénosine TriPhosphate). Elle constitue la forme la plus importante d'énergie chimique dans la cellule. L'ATP est composée de liaisons chimiques riches en énergie. Lorsque l'ATP est hydrolysée, la rupture des liaisons libère cette énergie qui pourra

être utilisée pour réaliser différentes actions (9). Par exemple, ce mécanisme va servir dans les réactions de biosynthèse, dans le transport de molécules, dans le travail cellulaire, etc...

De plus, elle permet la régulation des voies métaboliques : lorsque les concentrations de la cellule en ATP sont élevées, elle limite les réactions produisant de l'énergie donc la voie catabolique ; à l'inverse, dans le cas de faible concentration en ATP, les voies anaboliques sont stimulées car la cellule est en manque d'énergie (8).

1.2. Différentes voies du métabolisme glucidique (8)

Nous différencions deux grandes voies du métabolisme qui ne fonctionnent pas en même temps : lorsqu'une est activée l'autre est inhibée et inversement. Il s'agit du catabolisme et de l'anabolisme. Les principales voies du métabolisme glucidique sont décrites dans la figure 1 ci-dessous.

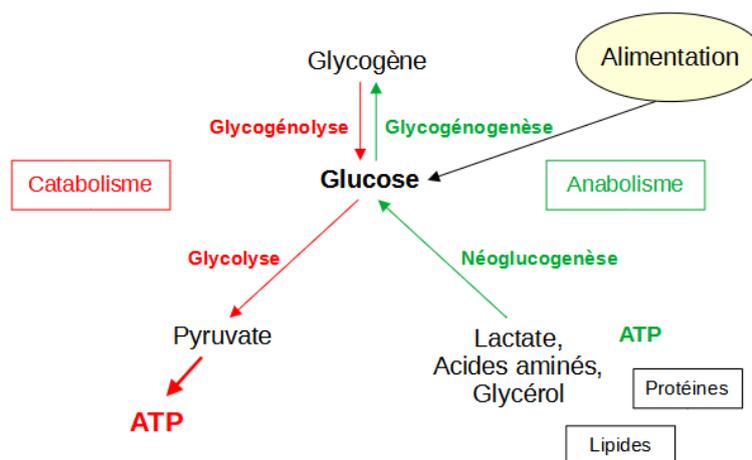


Figure 1 - Métabolisme glucidique

1.2.1. Les voies cataboliques

Le catabolisme regroupe l'ensemble des réactions de dégradation. Il utilise les réserves nutritionnelles de l'organisme pour fabriquer de l'énergie. Concernant les glucides, nous retrouvons dans cette voie catabolique la glycolyse qui permet la production d'énergie à partir du glucose ingéré par l'individu et la glycogénolyse qui est la dégradation du glycogène en glucose.

- La glycolyse :

Toutes les cellules sont capables d'accomplir cette glycolyse, mais dans certains tissus dits gluco-dépendants, elle est plus importante. C'est le cas dans les cellules nerveuses et les globules rouges.

Elle est source d'énergie sous forme d'ATP. Le glucose est dégradé pour produire du pyruvate, puis de l'ATP grâce à d'autres enchaînements enzymatiques (cycle de Krebs, respiration cellulaire, etc...).

- La glycolyse :

Lorsque les concentrations en glucose dans le sang diminuent et que l'organisme a besoin d'énergie, la dégradation du glycogène permet de fournir le glucose manquant. C'est ce que nous appelons la glycolyse. Le foie synthétise du glucose pour essayer de maintenir la glycémie (9).

La glycolyse se produit également au niveau du tissu musculaire mais contrairement au foie, il ne libère pas le glucose produit dans le sang et le garde pour sa propre consommation. Le muscle ne participe donc pas à la régulation de la glycémie comme le foie (10).

1.2.2. Les voies anaboliques

L'anabolisme rassemble l'ensemble des réactions de synthèse ; il permet de reconstituer les réserves de l'organisme en consommant de l'énergie. Dans cette voie, nous avons la néoglucogenèse c'est-à-dire la production de sucre à partir d'autres composants présents dans l'organisme, et la glyco-génogenèse qui permet le stockage du glucose en excès sous forme de glycogène.

- La néoglucogenèse (11) :

La néoglucogenèse correspond à la formation du glucose à partir de molécules non glucidiques. Le but est de maintenir la glycémie pour pouvoir satisfaire les besoins énergétiques nécessaires à l'organisme. 90 % de cette néoglucogenèse se produit dans le foie, une part minime se réalise dans les reins et l'intestin. Elle est essentielle pour les cellules gluco-dépendantes. Elle est activée lorsque la glycémie diminue entre les repas et lors d'une période de jeûne.

Ces réactions débutent à partir de substrats glucoformateurs non glucidiques tels que les acides aminés, le lactate et le glycérol.

- La glyco-génogenèse (9) :

Lorsque les concentrations en ATP sont trop importantes dans la cellule, le glucose ingéré est mis en réserve sous forme de glycogène. C'est ce que nous appelons la glyco-génogenèse. En effet, la production d'ATP est limitée car les cellules ne peuvent pas en stocker en grandes quantités. Nous pouvons emmagasiner jusqu'à 75 g d'ATP dans notre corps, ce qui équivaut à quelques secondes d'autonomie énergétique seulement (12). En conséquence, la surproduction d'énergie bloque la glycolyse par un processus de rétrocontrôle négatif et des mécanismes de stockage, sous forme de glycogène (glyco-génogenèse) et de triglycérides (lipogenèse), se mettent en place.

La glycogénogenèse permet la synthèse du glycogène à partir du glucose. Les molécules de glucose sont assemblées entre elles pour former de longues chaînes de glycogène. Ce dernier constitue la forme de réserve du glucose dans les cellules humaines et animales. Ce mécanisme est plus important dans certaines cellules, notamment dans le foie et les muscles squelettiques.

2. Régulation de la glycémie = glycorégulation

La glycémie est toujours maintenue entre des valeurs limites très étroites, quel que soit l'état nutritionnel de l'individu. C'est ce que nous appelons une variable régulée. Elle doit être comprise entre 0,70 g/L et 1,10 g/L à jeun (ou entre 3,90 mmol/L et 5,50 mmol/L). En post-prandial (c'est-à-dire après le repas), la glycémie peut augmenter physiologiquement jusqu'à 1,40 g/L (ou 7,80 mmol/L) à une heure et trente minutes du repas (13).

La coordination et la spécificité des différentes voies métaboliques (à la fois cataboliques et anaboliques) permet cette fine régulation de la glycémie. Il existe une balance constante entre les apports alimentaires de l'individu, la mise en réserve des glucides au niveau de différents tissus et leur utilisation (12). Cette coordination est permise grâce à l'action de différentes hormones du corps, notamment l'insuline et le glucagon, hormones pancréatiques, ainsi que l'adrénaline et le cortisol. Chacune a son propre rôle dans cette homéostasie, à des moments et des conditions bien précis.

La glycorégulation est nécessaire car certains organes utilisent exclusivement ou quasi-exclusivement le glucose comme source énergétique. C'est le cas du cerveau qui puise l'énergie dont il a besoin grâce à la glycolyse (14).

2.1. Rôle central du foie

Le foie est un organe capital du corps humain qui possède plusieurs rôles essentiels au bon fonctionnement de l'organisme. Outre les fonctions de détoxification, le foie est un carrefour métabolique qui permet à la fois la mise en réserve des ressources énergétiques et leur libération. Il participe également à la métabolisation de la plupart des xénobiotiques (15).

Le foie joue un rôle de « tampon glucose » : il est capable d'assimiler ou de libérer du glucose selon les besoins énergétiques de l'organisme, la glycémie et le taux circulant des hormones régulatrices citées précédemment (14). D'une part, en période post-prandiale, il est capable de produire de l'énergie grâce à la glycolyse et de mettre de côté le surplus de glucose sous forme de glycogène via la glycogénogenèse. D'autre part, lorsque la glycémie diminue et que la cellule est en manque de glucose, c'est le cas en période interprandiale (entre les repas) et en période de jeûne (c'est-à-dire 8 heures après le dernier repas), il libère du glucose par activation de la néoglucogenèse et de la glycogénolyse.

De plus, le foie est capable de jouer sur la synthèse des lipides (= lipogenèse) ainsi que leur dégradation (= lipolyse) selon l'état nutritionnel et les besoins énergétiques de l'individu. Les lipides sont métabolisés en glycérol, substance glucoformatrice, puis en glucose via la néoglucogenèse.

2.2. Rôle des hormones pancréatiques

Le pancréas possède deux grandes fonctions : une fonction exocrine correspondant à la production des enzymes digestives et une fonction endocrine permettant la sécrétion de nombreuses hormones. Nous allons nous intéresser de plus près à cette deuxième fonction et à son rôle dans la régulation de la glycémie.

La fonction endocrine est possible grâce à des cellules assemblées en îlots, appelés îlots de Langerhans (figure 2). Ces îlots permettent la production et la sécrétion d'hormones indispensables aux métabolismes glucidique, lipidique ainsi que protéique. Parmi elles, l'insuline et le glucagon qui, grâce à de nombreuses actions sur différents tissus de l'organisme, assurent le maintien de la glycémie (16).

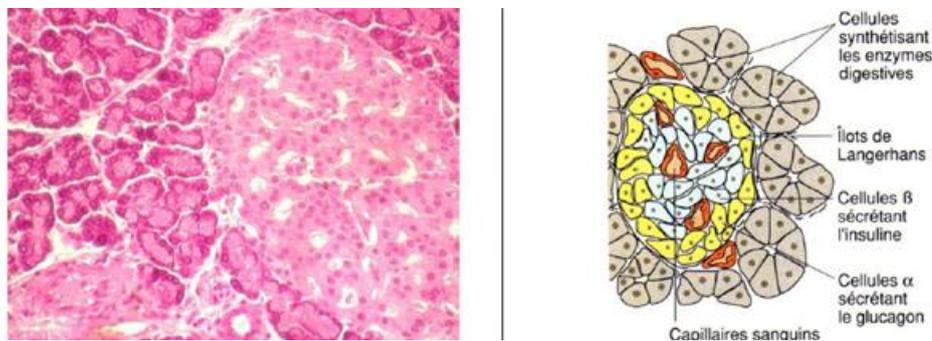


Figure 2 - Coupe et schéma d'une coupe de pancréas humain
Source : biobehamza.home.blog

2.2.1. L'insuline (14)

L'insuline est la seule hormone dite « hypoglycémisante » présente dans l'organisme. Elle est sécrétée en réponse à une augmentation de la glycémie, principalement en post-prandial. C'est l'hormone de « l'état nourri ».

L'insuline est un peptide composé de 51 résidus rangés en deux chaînes (A et B) reliées par deux ponts disulfures inter-chaînes (entre A et B) et un pont disulfure intra-chaîne (entre deux résidus de la chaîne A). Elle est synthétisée par le pancréas, au niveau des cellules β situées dans les îlots de Langerhans. Après un repas, le taux élevé de glucose sanguin circulant déclenche l'exocytose de l'insuline. L'hormone se retrouve alors dans la circulation sanguine et peut agir sur différents récepteurs cellulaires présents au niveau du foie, des muscles et du tissu adipeux.

D'une part, l'insuline stimule la capture des molécules de glucose par les cellules ; d'autre part, elle favorise la dégradation du glucose via la glycolyse. Ce fonctionnement permet ainsi de diminuer le

sucre circulant et de fabriquer de l'énergie. De plus, l'hormone facilite la production de glycogène par la glycogénogenèse et inhibe sa dégradation. Enfin, elle active la synthèse des lipides pour mettre en réserve ce surplus de sucre et le réutiliser plus tard si besoin.

Par conséquent, sous l'action de l'insuline, chez un individu sain, la glycémie revient à la normale après le repas, dans un intervalle d'une heure trente à deux heures, sans dépasser 1,40 g/L.

2.2.2. Le glucagon

A l'inverse de l'insuline, le glucagon est une hormone dite « hyperglycémiante » qui est sécrétée lors d'une diminution de la glycémie ou lors d'une hypoglycémie. En période interprandiale, lorsque la glycémie baisse, le glucagon prend le relais alors que la sécrétion d'insuline diminue (14).

Cette hormone composée de 29 résidus, est aussi synthétisée au niveau des îlots de Langerhans du pancréas mais par les cellules α .

Le glucagon agit principalement sur le foie. Il inhibe l'utilisation du glucose par les cellules et favorise sa libération par activation de la glycogénolyse et de la néoglucogenèse. Enfin, il freine la synthèse des lipides. Le glucagon permet ainsi de mobiliser les différentes réserves de l'organisme pour remettre du glucose dans la circulation sanguine.

La figure 3 expose l'action de l'insuline et du glucagon selon les variations de glycémie.

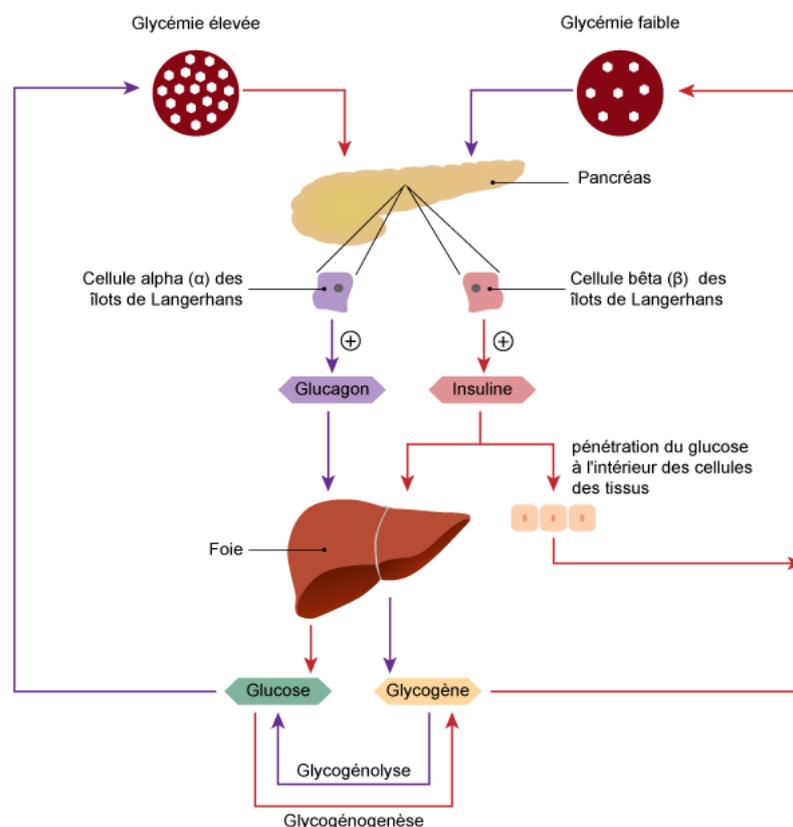


Figure 3 - Régulation de la glycémie par le pancréas
Source : espacesoignant.com

2.3. Autres hormones régulatrices

2.3.1 L'adrénaline

L'adrénaline est sécrétée par les glandes surrénales en période de stress quand le taux de glucose est bas. Elle prend le relais lors d'une action imminente qui nécessite de l'énergie. Au niveau du foie, elle stimule la synthèse de glucose via la glycogénolyse et la néoglucogenèse. Au niveau du muscle, elle active la glycogénolyse et la glycolyse. Enfin, au niveau du tissu adipeux, elle stoppe la synthèse de lipides.

2.3.2. Le cortisol

Le cortisol est « l'hormone du réveil ». Il est sécrété par les glandes surrénales lors d'une période de jeûne physiologique, en fin de nuit et en début de journée (vers 5-6 heures du matin). Il favorise la néoglucogenèse et le catabolisme protéique pour fournir les acides aminés glucoformateurs nécessaires à la néoglucogenèse. Il agit conjointement avec le glucagon.

3. Modifications physiologiques au cours de la grossesse

La grossesse engendre de nombreuses modifications physiologiques au niveau du corps de la femme. Nous allons nous intéresser, en particulier, aux modifications métaboliques qui ont pour but d'assurer la nutrition à la fois de la mère et du fœtus en croissance (17,18).

La grossesse peut être divisée en deux périodes successives au regard de la croissance fœtale :

- Au premier et au deuxième trimestres de grossesse, la croissance du fœtus est faible. La mère stocke les nutriments nécessaires au développement plus tardif du fœtus. Elle forme des réserves énergétiques grâce aux voies anaboliques vues précédemment (glycogénogenèse et lipogénogenèse). Les besoins énergétiques augmentent de 150 kcal/j lors du premier trimestre, puis de 250 à 300 kcal/j lors des deux trimestres suivants.
- Au troisième trimestre, le fœtus se développe de manière importante ; la mère prend environ 0,25 à 0,5 kg par semaine (19). Chez la mère, une stimulation des voies cataboliques (néoglucogenèse, glycogénolyse et lipolyse) s'effectue pour mobiliser les réserves maternelles mises de côté lors des deux premiers trimestres afin de les transmettre au fœtus.

Lors des premières semaines de gestation, les cellules deviennent plus sensibles à l'insuline, permettant la mise en réserve des glucides sous forme de glycogène et de lipides selon le tissu. Elle se fait sous l'influence des hormones maternelles, l'estrogène et la progestérone, qui induisent une hyperplasie au niveau des cellules β pancréatiques (c'est-à-dire une majoration en nombre et en

volume de ces cellules). Cette hyperplasie engendre une hausse de la réponse insulinique responsable d'une légère baisse, d'environ 10 à 15 %, de la glycémie à jeun chez la femme enceinte et d'un hyperinsulinisme post-prandial pour la mise en réserve des nutriments ingérés (17,18).

A partir de la 22^e semaine d'aménorrhée (SA), une légère insulino-résistance se développe, favorisée par la progestérone et l'hormone Lactogène Placentaire Humaine (HPL) qui sont toutes les deux hyperglycémiantes. L'élévation de la résistance à l'insuline chez la mère permet la mobilisation des réserves pour la croissance du fœtus. De plus, l'HPL est aussi une hormone lipolytique : elle limite la mise en réserve au niveau du tissu adipeux. L'augmentation de la libération des lipides dans le sang accentue l'insulino-résistance déjà installée et permet l'utilisation de nutriments énergétiques autres que le glucose par la mère aux dépens du fœtus (17,18).

Chez la femme saine, sans dysfonctionnement au niveau pancréatique, cette insulino-résistance est compensée par une augmentation de la sécrétion d'insuline. Nous parlons d'hyperinsulinisme réactionnel. Il permet de maintenir la glycémie stable.

C. Le diabète pré-conceptionnel

1. Définitions

Le diabète est caractérisé par une perturbation de l'assimilation, de l'utilisation et du stockage du sucre provenant de l'alimentation. Ce mécanisme se traduit par un taux anormalement élevé de glucose dans le sang : l'hyperglycémie (20). C'est un syndrome qui enveloppe l'ensemble des maladies présentant une hyperglycémie chronique, toutes causes confondues. Cette hyperglycémie est responsable à long terme de complications vasculaires ainsi que neurologiques (21).

Pour mémoire, chez le sujet sain non diabétique la glycémie à jeun varie de 0,70 g/L à 1,10 g/L. Une glycémie à jeun supérieure à 1,26 g/L en présence d'autres critères qui seront étudiés par la suite, permet de poser le diagnostic de diabète. Il existe néanmoins des degrés moindres de l'altération de la glycorégulation, avec une glycémie à jeun supérieure à la normale mais qui reste en-dessous des critères de diagnostic du diabète, comme présenté dans le tableau 1 ci-dessous. L'American Diabetes Association (ADA) a mis en évidence deux groupes d'individus à risque de développer un diabète plus tard (22,23) :

- Si la glycémie à jeun est au-dessus de 1,00 g/L mais qu'elle reste néanmoins inférieure à 1,25 g/L, nous parlons d'altération de l'homéostasie glucidique ou IFG (Impaired Fasting Glycaemia).
- Si la glycémie deux heures après une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale ou HGPO est supérieure à 1,40 g/L mais inférieure à 1,99 g/L, il s'agit d'une intolérance au glucose ou IGT (Impaired Glucose Tolerance).

L'IFG et l'IGT sont deux troubles métaboliques distincts qui constituent chacun un état prédiabétique (21). En effet, le risque de développer un diabète, en particulier un diabète de type 2, est plus important lorsque le patient présente l'un de ces troubles ou les deux à la fois. Ces personnes sont donc les cibles de nombreux plans de prévention. Près de 15 % des adultes présentent une IGT en Amérique, et près de 10 % présentent une IFG (22). Ces troubles sont fréquemment associés à un syndrome métabolique.

Stade	Glycémie (en g/L)	
	A jeun	2 heures après HGPO
Glycémie à jeun anormale ou IFG	1,00 – 1,25	
Intolérance glucidique ou IGT		1,40 – 1,99
Diabète	≥ 1,26	≥ 2,00

Tableau 1 - Différents degrés d'hyperglycémie
 Source : Diabétologie clinique (BUYSSCHAERT M.)

On distingue deux principaux types de diabètes selon leur physiopathologie (24) :

- Le diabète de type 1 (DT1) caractérisé par une production insuffisante en insuline.
- Le diabète de type 2 (DT2) caractérisé par une utilisation inadéquate de l'insuline.

2. Données épidémiologiques

Selon l'OMS, 422 millions de personnes étaient atteintes de diabète dans le monde en 2014 soit environ 8,5 % des adultes dont la majorité dans les pays à faible revenu (23). Ce nombre a été multiplié par quatre en l'espace d'une trentaine d'années (108 millions dans les années 80). La prévalence a considérablement augmenté ces dernières années partout dans le monde, aussi bien dans les pays à faible revenu que dans les pays à revenu élevé. Les dernières données de l'International Diabetes Federation montrent qu'en 2021, 537 millions adultes âgés de 20 à 79 ans sont diabétiques, dont plus de 3 sur 4 dans des pays à revenu intermédiaire ou faible (25). Selon les estimations, ce nombre devrait atteindre 783 millions d'ici 2045. Les enfants sont essentiellement touchés par le diabète de type 1. En 2021, il concerne environ 1,2 millions d'enfants de moins de 20 ans (25).

Le diabète fait partie des principales causes de mortalité dans le monde : environ 1,5 million de décès par an y seraient directement liés. Mais en prenant en compte toutes les complications dues à cette pathologie chronique, le nombre de décès imputables au diabète explose. Il serait en effet responsable, en 2021, de 6,7 millions de décès dans le monde. Le taux de mortalité prématurée associée au diabète ne cesse d'augmenter (+ 70 % depuis les années 2000) (24,25).

En France, d'après les dernières données de Santé Publique France, 5,3 % de la population soit plus de 3,5 millions de personnes étaient traitées pour un diabète (tous types confondus) en 2020. C'est un véritable problème de santé publique de nos jours (26).

Selon la synthèse épidémiologique de Santé Publique France de 2016, le diabète touche plus d'hommes que de femmes (1,8 millions d'hommes versus 1,5 millions de femmes) (27). Comme le montre le graphique de la figure 4, la fréquence d'apparition de cette pathologie s'accélère avec l'âge. A partir de 45 ans, la prévalence du diabète augmente fortement surtout chez les hommes : près d'un homme sur cinq présente un diabète entre 70 et 85 ans contre une femme sur sept âgée de 75 à 85 ans. De plus, les hommes sont également plus à risque de développer des complications liées au diabète, notamment dans le cadre du diabète de type 2 (27).

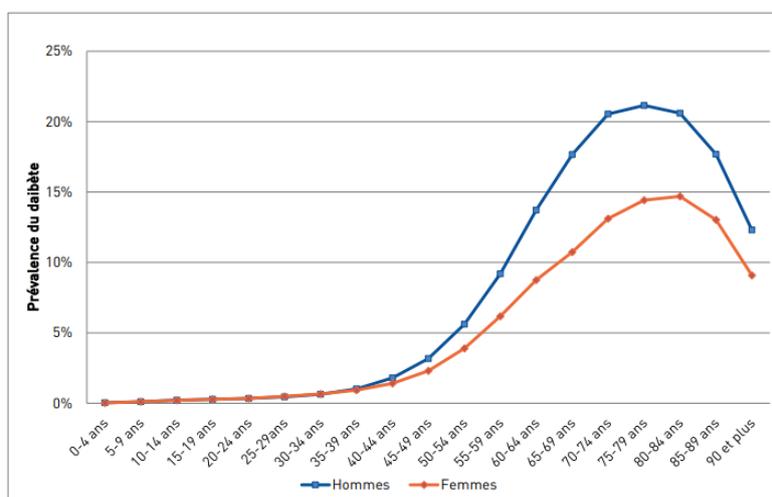


Figure 4 - Répartition de la prévalence du diabète traité par âge et sexe en 2016 en France
 Source : santepubliquefrance.fr

Par ailleurs, il existe d'immenses disparités territoriales entre les différents départements de France. La prévalence du diabète est plus importante dans les régions du Nord et du Nord-Est et nettement plus élevée dans les régions d'outre-mer que dans la métropole, en particulier concernant le diabète de type 2 (figure 5) (26). En effet, par rapport à la moyenne nationale, l'apparition d'un diabète est quasiment deux fois plus fréquente dans les territoires ultramarins (x 1,9 à la réunion, x 1,8 en Guadeloupe, x 1,5 en Guyane et en Martinique). De plus, les taux d'incidence des hospitalisations, pour tous types de complications, diffèrent fortement selon les régions (27).

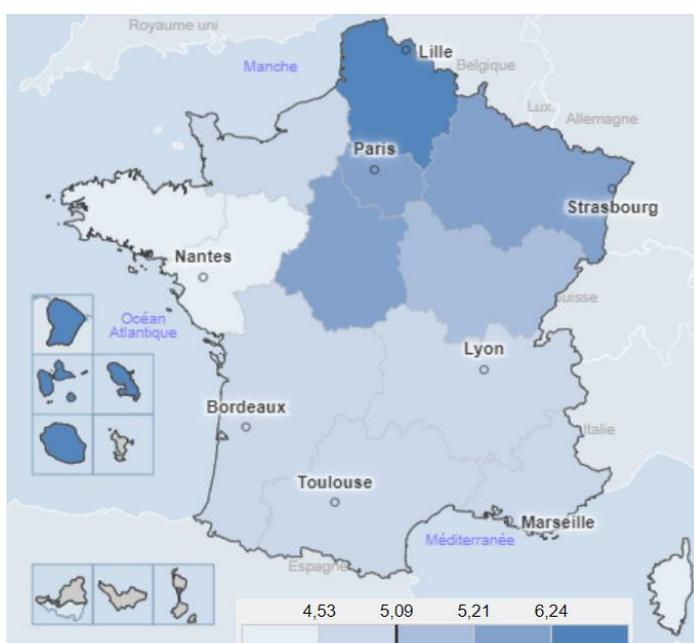


Figure 5 - Prévalence du diabète traité pharmacologiquement par département en 2020 en France
 Source : santepubliquefrance.fr

D'autre part, en ce qui concerne les disparités socio-économiques, il existe là aussi des inégalités importantes tant au niveau de la prévalence du diabète qu'au niveau de l'incidence des complications engendrées par cette pathologie chronique. En effet, le diabète est deux fois plus fréquent chez les personnes défavorisées qui bénéficient de la couverture maladie universelle complémentaire ou CMU-c, aujourd'hui remplacée par la complémentaire santé solidaire (CSS) : prévalence de 3,4 % contre 1,6 % chez les personnes non bénéficiaires de la CMU-c (27). La prévalence augmente également avec l'indice territorial de désavantage social. Comparé aux communes les plus favorisées, le taux de diabète est supérieur : 1,7 fois pour les femmes et 1,4 fois pour les hommes (figure 6) chez les personnes qui habitent dans les communes les plus désavantagées de la France métropolitaine.

Au niveau des complications du diabète, les personnes bénéficiant de la CMU-c et celles qui résident dans les communes les plus défavorisées sont également plus fréquemment hospitalisées que les personnes moins défavorisées (27).

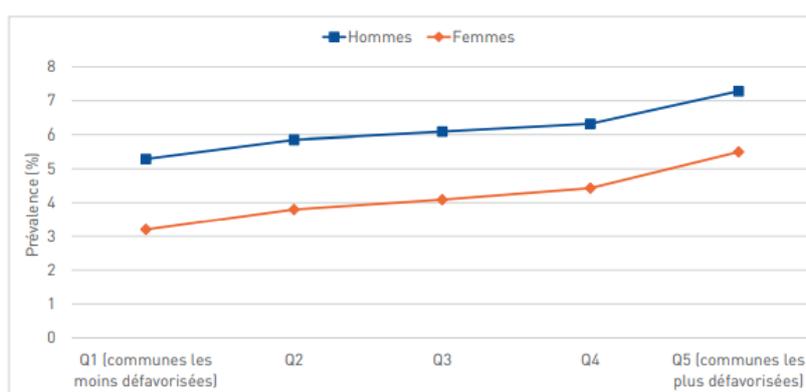


Figure 6 - Prévalence du diabète traité pharmacologiquement selon l'indice de désavantage social de la commune de résidence en 2016 en France
 Source : santepubliquefrance.fr

Concernant le diabète de type 1, il reste rare. Il représente environ 6 % des patients diabétiques. Son incidence est estimée à 19,1 pour 100 000 enfants de 6 mois à 14 ans, soit plus de 2 200 nouveaux diabétiques en 2015 en France. Le nombre de nouveaux cas chez l'enfant a doublé ces trente dernières années et augmente en moyenne de 4 % chaque année (28). Il touche plus particulièrement les enfants de 10 à 15 ans. Il existe aussi des différences au niveau du territoire. L'incidence est plus élevée dans les régions suivantes : Corse, Provence-Alpes-Côte-d'Azur et Hauts-de-France (figure 7). Contrairement au diabète de type 2, il demeure moins présent dans les départements d'outre-mer (28).

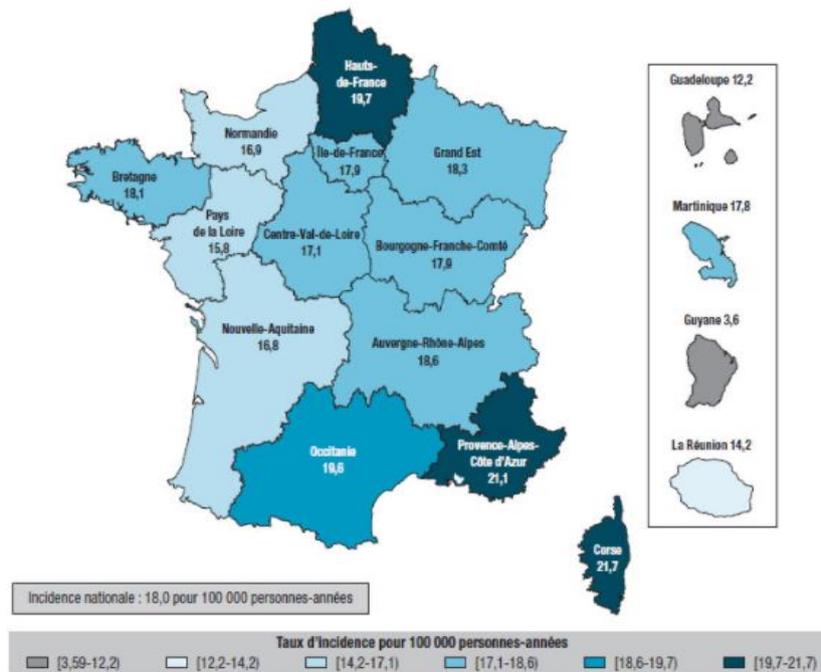


Figure 7 - Taux d'incidence du DT1 chez les enfants en France entre 2013 et 2015
 Source : santepubliquefrance.fr

Le diabète de type 2 est le type de diabète le plus fréquent dans le monde (environ 90 % des patients diabétiques). Le nombre de diabétiques de type 2 croît avec l'âge avec un pic chez la femme de 80 à 84 ans et chez l'homme entre 70 et 79 ans (21). Le taux de patients diabétiques de type 2 de plus de 45 ans traités pharmacologiquement augmente chaque année et plus fortement chez l'homme que chez la femme alors que son incidence, entre 2010 et 2017, a tendance à diminuer. Sa prévalence est fortement liée à l'augmentation de l'espérance de vie et aux disparités socio-économiques du pays, en étant plus importante dans les communes les moins favorisées. En 2016, le diabète de type 2 concerne 5 % de la population générale mais ce chiffre reste encore sous-estimé. En effet, nous estimons qu'environ 20 à 30 % des patients diabétiques de type 2 ne sont pas diagnostiqués. Il est mieux diagnostiqué chez la personne âgée, avec un âge moyen au diagnostic de 65 ans (26,29).

En ce qui concerne la grossesse, le diabète pré-gestationnel reste peu fréquent à l'heure actuelle en France : il concerne 0,2 % des femmes enceintes pour le diabète de type 1 ; de même pour le diabète de type 2 (30).

3. Le diabète de type 1

Le diabète de type 1 est caractérisé par une carence totale en insuline, appelée insulino-pénie, conséquence d'un déficit de sécrétion de l'insuline. Cette caractéristique lui avait autre fois donné le nom de diabète insulino-dépendant.

Ce type de diabète apparaît précocement dans la vie des patients, le plus souvent avant 35 ans. L'âge moyen au diagnostic est de 18 ans, avec un pic vers 10-15 ans mais l'incidence chez l'enfant semble nettement augmenter ces dernières années avec l'apparition des signes de plus en plus précoces y compris chez certains nourrissons. Il touche autant les garçons que les filles (21).

3.1. Mécanisme physiopathologique

Le diabète de type 1 a une origine immunologique. Il est dû à la destruction des cellules β des îlots de Langerhans du pancréas qui sécrètent l'insuline. Cette dégénérescence engendre une insulino-pénie et donc une hyperglycémie chronique. Elle se fait de manière spécifique, c'est-à-dire que seules les cellules β sont touchées, les autres cellules pancréatiques restent intègres. De même, les autres organes du corps ne sont pas affectés.

Le développement d'un processus auto-immun est à l'origine de ce phénomène de destruction. Pour des raisons encore peu connues, l'organisme de ces individus se met à fabriquer des anticorps qui vont s'attaquer à ses propres cellules : nous parlons d'auto-anticorps. Ces derniers pénètrent dans le pancréas et détruisent les cellules β qu'ils rencontrent. Il en existe de plusieurs types, exposés dans le tableau 2, qui sont dirigés vers différentes cibles, soit directement vers les cellules d'îlots, soit vers des antigènes membranaires ou cytoplasmiques spécifiques des cellules β . Ils vont servir de marqueurs et permettre de confirmer le diagnostic (31). Ces auto-anticorps sont identifiables sur prélèvement sanguin plusieurs années avant l'apparition des symptômes cliniques. Ils ont une forte valeur prédictive de la pathologie chez les personnes à risque de la contracter. Si plusieurs de ces auto-anticorps sont présents dans le sang, le risque de développer un DT1 est alors proche de 100 % dans les cinq années suivantes (22,32).

Auto-anticorps anti-îlots (ICA)	60-90 %
Auto-anticorps anti-décarboxylase de l'acide glutamique (GAD)	80-90 %
Auto-anticorps anti-tyrosine phosphatase (IA-2)	50-65 %
Auto-anticorps anti-insuline (AJA)	20-30 %
Auto-anticorps anti-transporteur de zinc (ZnT8)	20-80 %

Tableau 2 - Principaux auto-anticorps présents dans le DT1 et leur fréquence au diagnostic
Source : Diabétologie clinique (BUYSSCHAERT M.)

Le diabète de type 1 fait partie des Syndromes poly-endocriniens auto-immuns. D'autres pathologies auto-immunes spécifiques d'organes peuvent y être associées, c'est le cas chez 10 à 15 % des patients. Nous retrouvons essentiellement des thyroïdopathies, une insuffisance surrénale, l'atrophie gastrique, la maladie cœliaque ou encore le vitiligo. Une surveillance accrue est nécessaire avec un dépistage systématique de ces pathologies chez les patients diabétiques de type 1.

Par ailleurs, le mécanisme pathologique implique d'autres facteurs tels que des facteurs génétiques. Nous parlons de prédisposition génétique, cela veut dire que la présence de certains gènes chez un individu ne déclenche pas obligatoirement la maladie mais que le risque d'apparition d'un DT1 est plus élevé. En effet, comme présenté dans le tableau 3 ci-dessous, un antécédent familial de DT1 est un facteur de risque de développer cette maladie. Cependant, dans 85 % des cas, aucun antécédent familial n'est retrouvé. La génétique n'est donc pas le facteur le plus important (21). Le fait qu'il existe seulement 50 % de concordance pour ce type de diabète chez les jumeaux monozygotes dont le patrimoine génétique est identique, prouve que la part de la génétique reste mince dans la genèse de la maladie.

Risque dans la population générale	0,40 %
Apparenté de 1 ^{er} degré	10 %
Jumeaux monozygotes	30 à 70 %

Tableau 3 - Fréquence estimée du DT1 chez les apparentés de sujets DT1
Source : Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques

C'est la séquence génomique du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) qui est responsable de 40 à 50 % de cette prédisposition génétique. Effectivement, le CMH code pour certaines glycoprotéines du système HLA (Human Leucocyte Antigen) impliquées dans la régulation immunitaire au niveau des lymphocytes T, notamment la reconnaissance des cellules du « soi » (22,31).

Nous pouvons également ajouter l'implication de déterminants environnementaux tels que des facteurs infectieux, des facteurs psychologiques, des comportements alimentaires ou des modifications de la flore digestive qui pourraient être impliqués dans la pathogenèse. Leurs rôles ne sont, à ce jour, pas bien connus (21).

3.2. Diagnostic

La dégradation des cellules β est progressive mais l'apparition du diabète est rapide (quelques semaines). En effet, les signes cliniques apparaissent lorsque 90 % de ces cellules sont détruites. L'organisme ne sécrète alors plus assez d'insuline, ce qui provoque l'hyperglycémie chronique et par conséquent l'apparition des symptômes évocateurs qui permettent de poser le diagnostic de diabète. Le diagnostic du diabète de type 1 est à la fois clinique et biologique (21).

3.2.1. Les signes cliniques

Nous parlons de syndrome cardinal. Il regroupe les symptômes suivants :

- Une polyurie (= urines fréquentes et abondantes) et une polydipsie (= soif intense). Ce sont les signes d'une hyperglycémie franche chronique, communs à tous les types de diabète. Ils

permettent d'évoquer le diagnostic de diabète mais pas d'établir une différenciation quant à sa forme.

- Un amaigrissement avec fonte musculaire malgré un appétit conservé voire une polyphagie (= faim excessive sans sensation de satiété), signes d'une carence en insuline.
- Une asthénie.
- Chez l'enfant, une énurésie secondaire (= trouble du contrôle de la vessie) peut se développer.

3.2.2. Les signes biologiques

Tout d'abord, une mesure de la glycémie, sur sang veineux, est effectuée chez le patient. Une hyperglycémie franche, généralement au-dessus de 2,00 g/L à n'importe quel moment de la journée, est alors détectée. En présence de symptômes évoqués précédemment, cela permet de poser le diagnostic de diabète (32).

Outre cette hyperglycémie, chez les patients diabétiques nous retrouvons les signes suivants (21) :

- Une acidocétose qui est la conséquence de l'élévation de l'acidité dans le sang due à la présence en trop grande quantité de corps cétoniques.
- Une cétonurie (= présence de cétones dans les urines).
- Une glycosurie (= présence de glucose dans les urines).
- L'insulinémie et le taux plasmatique du peptide C sont effondrés.

Pour confirmer le diagnostic du type 1, une recherche dans le sang des auto-anticorps est prescrite. Chez 97 % des patients, au moins un auto-anticorps est détecté (21).

Comparée à d'autres pays, la mesure de l'hémoglobine glyquée ou HbA1c n'est pas utilisée à des fins diagnostiques en France. Elle sert en revanche d'outil de suivi pour estimer l'équilibre glycémique sur une période antérieure de 2 à 3 mois.

3.2.3. Mécanisme d'apparition de ces signes

En absence de sécrétion d'insuline, le glucose ne peut pas être utilisé par les cellules consommatrices ni être stocké dans le foie. Il s'accumule donc dans le sang et provoque une hyperglycémie. Chez le sujet sain, le glucose filtré au niveau du rein, est totalement réabsorbé par la suite. Il n'y a pas de sucre dans les urines. Seulement, le rein a un seuil de réabsorption du glucose de 1,80 g/L. Au-dessus de ce seuil, comme dans le cas du diabète où la glycémie est bien supérieure à 2,00 g/L, le rein est dépassé et laisse alors passer cet excédent de sucre dans les urines. Ce phénomène est à l'origine de la glycosurie. L'organisme essaie de se débarrasser du glucose par tous les moyens. Cette glycosurie entraîne une perte d'eau. En effet, l'eau suit le glucose qui passe dans les urines provoquant ainsi la polyurie et la polydipsie.

Etant donné que le glucose ne pénètre plus dans les cellules par manque d'insuline, le corps utilise d'autres sources d'énergie telles que les protéines et les graisses. Ce mécanisme explique la fonte musculaire et la présence de cétones dans le sang et les urines (32). La fabrication des cétones ou corps cétoniques est physiologique lors d'un jeûne. Ils permettent de fournir l'énergie nécessaire au bon fonctionnement de l'organisme lorsque celui-ci se retrouve en manque de sucres. Les cétones sont des déchets toxiques issus de l'utilisation des graisses comme combustibles. L'excès d'acidité de ces corps cétoniques dans le sang provoque une acidocétose, qui se manifeste entre autres par des douleurs abdominales. En absence de traitement par insuline, elle peut entraîner un coma dit « acidocétosique ». C'est une complication aiguë du diabète qui permet la découverte de la maladie chez un tiers des enfants (31,33).

3.3. Traitement

Le traitement du diabète de type 1 repose sur l'insulinothérapie. C'est une thérapie de substitution qui consiste à remplacer le manque d'insuline dans l'organisme par des injections quotidiennes d'insulines analogues.

4. Le diabète de type 2

Le diabète de type 2, auparavant appelé diabète non insulino-dépendant, est la forme la plus fréquente de diabète sucré. Il représente environ 90 % des cas de diabète dans le monde. Ce type de diabète est la conséquence d'une perte de contrôle du maintien de la glycémie. Les cellules de l'organisme développent une insulino-résistance qui provoque une hyperglycémie secondaire (32).

Le diabète de type 2 est une maladie multifactorielle avec de nombreux facteurs environnementaux et une prédominance familiale. Effectivement, pour plus de 50 % des patients, un antécédent de DT2 est retrouvé chez les apparentés de premier degré. La composante génétique est certes présente mais peu importante. Celle-ci est probablement polygénique, c'est-à-dire que le trouble de la sécrétion et/ou de l'action de l'insuline résulte de plusieurs anomalies au niveau de différents gènes (22). Néanmoins, l'aspect héréditaire est plutôt lié aux comportements individuels et familiaux qui favorisent le développement de cette pathologie. Près de 90 % des cas de cette forme de diabète est imputable au mode de vie de l'individu : le stress, le surpoids, la sédentarité et l'alimentation jouent un rôle important dans le processus pathologique (32). C'est ainsi que le taux de patients diabétiques de type 2 augmente fortement, particulièrement en milieu citadin, du fait de l'urbanisation et de l'industrialisation.

Toutefois, le principal facteur responsable de l'accroissement du nombre de nouveaux cas chaque année, est l'obésité, qui concerne deux tiers des patients diabétiques de type 2. L'obésité viscérale, objectivée par le tour de taille est très fortement corrélée à l'apparition de l'insulinorésistance (22). Cette obésité est elle-même souvent liée à un syndrome métabolique, qui est retrouvé chez plus de 80 % des patients diabétiques de type 2.

4.1. Mécanisme physiopathologique

Le diabète de type 2 est une maladie très hétérogène marquée par trois anomalies qui engendrent une hyperglycémie chronique secondaire (14) :

- Une altération de la sécrétion d'insuline,
- Une résistance périphérique des organes cibles
- Et un excès de production hépatique de glucose.

Tout d'abord, au niveau des muscles le glucose est moins capturé, utilisé et stocké. Ensuite, au niveau du foie, la production hépatique n'est plus inhibée par l'action de l'insuline, causant une hyperglycémie à jeun. Enfin, au niveau des adipocytes, le manque d'insuline génère une lipolyse excessive et donc une augmentation des acides gras libres dans la circulation sanguine.

Pour contrer ces effets, dans un premier temps, l'organisme augmente la sécrétion et la concentration d'insuline pour obtenir la réponse souhaitée au niveau des organes cibles. C'est ce que nous appelons l'hyperinsulinisme : les cellules du foie produisent plus d'insuline. Ce phénomène permet de maintenir la glycémie stable à jeun mais entraîne une déficience en insuline à long terme. Dans un deuxième temps, le patient présente donc une insulino-pénie car le pancréas a épuisé tout son stock d'insuline et n'est plus capable d'en produire assez pour répondre à ses besoins ; l'individu se retrouve alors en hyperglycémie permanente (29).

Deux phénomènes importants, schématisés dans la figure 8, se mettent en place (21,34) :

- La glucotoxicité : l'hyperglycémie chronique affecte de façon néfaste la capacité d'insulinosécrétion des cellules β et la sensibilité des tissus cibles à l'action de l'insuline, notamment le foie et les muscles.
- La lipotoxicité : la lipolyse excessive augmentant le taux d'acides gras libres circulants entraîne des dépôts de graisse dans le foie stimulant ainsi la synthèse de glucose, dans les muscles inhibant la captation du glucose et également dans le pancréas aggravant les problèmes d'insulinosécrétion.

Ces mécanismes, en partie réversibles, maintiennent l'organisme en hyperglycémie chronique. Il s'agit d'un cercle vicieux. Leur réduction permettrait de protéger et de préserver la fonction des cellules β et ainsi diminuer la défaillance insulino-sécrétoire progressive qui sévit dans le diabète de type 2 (34).

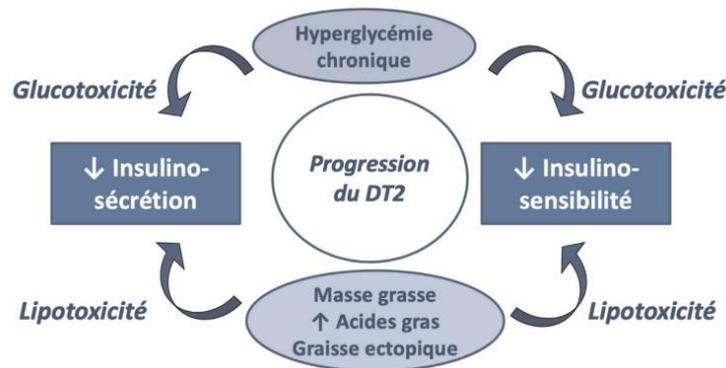


Figure 8 - Les effets de la glucotoxicité et de la lipotoxicité
 Source : Glucotoxicité et lipotoxicité dans le diabète (SCHEEN AJ.)

Avec l'âge, la sensibilité à l'insuline diminue petit à petit. Dans certains cas, la production d'insuline ne permet pas de compenser l'augmentation des besoins. A un âge avancé, ces deux éléments peuvent favoriser le développement d'un diabète. La résistance à l'action de l'insuline peut être améliorée avec un changement du mode de vie du patient (amaigrissement, activité physique, réduction du stress, alimentation saine et équilibrée...). La base de la prise en charge du diabète consiste à mettre en place des règles hygiéno-diététiques strictes (21).

4.2. Diagnostic

La découverte d'un diabète de type 2 se fait souvent tardivement et de manière fortuite lors d'un examen de contrôle de la glycémie. La maladie reste silencieuse pendant plusieurs années ; ce n'est que lorsque l'hyperglycémie est déjà bien installée que les premiers symptômes apparaissent. Ce retard au diagnostic fait que, dans 20 % des cas, il existe déjà des complications du diabète au moment de la découverte (21). Il faut donc systématiquement rechercher les complications lors du diagnostic. Le dépistage du diabète de type 2 est donc très important chez les personnes à risque (32).

Comme pour le diabète de type 1, le diagnostic du diabète de type 2 est à la fois clinique et biologique. Il peut se révéler par les signes suivants : une polyurie, une polydipsie, un amaigrissement, un prurit vulvaire chez la femme, une balanite chez l'homme et des infections récidivantes ou non résolues (21).

4.3. Dépistage

Le dépistage du diabète de type 2 ne se fait pas de manière systématique chez tous les individus : il cible les personnes à fort risque de développer la maladie. Il est réalisé grâce à une mesure de la glycémie à jeun sur sang veineux, analysée au laboratoire. Cette démarche s'inscrit dans le cadre de la prévention secondaire du diabète de type 2.

En octobre 2014, la Haute Autorité de Santé (HAS) a réactualisé son référentiel de prévention et de dépistage du diabète de type 2 et recommande depuis un dépistage ciblé de tous les individus à risque (35). Ce dépistage vise toutes les personnes de plus de 45 ans, aussi bien les hommes que les femmes.

- Lors de la découverte d'une glycémie à jeun supérieure à 2,00 g/L, le diagnostic de diabète est posé, en présence ou en l'absence de symptômes.
- Si la glycémie se trouve entre 1,26 et 2,00 g/L, ce résultat doit être confirmé par une deuxième analyse. Le diabète est évoqué si la mesure est supérieure à 1,26 g/L lors du deuxième test.
- Si elle est entre 1,10 et 1,25 g/L, le patient présente une hyperglycémie modérée à jeun qui à long terme dérive sur un diabète (37).
- Enfin, si la glycémie est normale (< 1,10 g/L) et que le patient ne présente aucun facteur de risque, un dépistage est effectué tous les trois ans ; si, au contraire, l'individu présente au moins un facteur de risque, il est réalisé tous les ans (36).

Parmi les facteurs de risque du diabète de type 2, nous pouvons citer (21,37) :

- L'origine non caucasienne : les personnes originaires d'Amérique latine, les Amérindiens ainsi que les Insulaires d'Asie et du Pacifique présentent un risque accru de développer un DT2 (23).
- La présence de marqueurs du syndrome métabolique. En absence de prise en charge, le syndrome métabolique multiplie par 12 le risque de développer un DT2. Il augmente également considérablement le risque de problèmes cardiovasculaires. Les caractéristiques du syndrome métabolique sont :
 - Le surpoids (indice de masse corporelle $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$) ou l'obésité ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$), avec notamment la répartition abdominale des graisses appelée morphotype androïde marquée par un tour de taille important (> 88 cm chez la femme et > 102 cm chez l'homme).
 - L'hypertension artérielle (HTA), traitée ou non, avec une pression artérielle systolique > 140 mmHg et/ou une pression artérielle diastolique > 90 mmHg.
 - La dyslipidémie, traitée ou non, avec un taux de triglycérides > 2,00 g/L et/ou un taux d'HDL-cholestérol < 0,35 g/L.
- Les antécédents familiaux de diabète chez un parent au 1^{er} degré (parents ou fratrie).
- Les antécédents personnels de diabète gestationnel ou d'accouchement antérieur d'un nouveau-né macrosome (> 4 kg).
- La présence d'une anomalie de glycorégulation avec hyperglycémie modérée à jeun ou intolérance au glucose : l'état prédiabétique est un facteur de risque à la fois de DT2 et de pathologies cardiovasculaires. D'après les dernières données de l'International Diabetes

Federation (IDF), 541 millions d'adultes sont à risque de développer un DT2 dans le monde actuellement, car présentent une intolérance au glucose (25).

- Des antécédents d'hyperglycémie transitoire induite (par un stress majeur ou après une corticothérapie par exemple).
- D'autres facteurs de risque jouent également un rôle dans la genèse de la pathologie : sédentarité, précarité, syndrome des ovaires polykystiques, apnée du sommeil, etc... (21)

Remarque :

Une glycémie capillaire réalisée avec un lecteur d'autosurveillance glycémique peut être utilisée pour détecter une anomalie mais celle-ci doit être confirmée par une analyse au laboratoire.

L'hyperglycémie provoquée par voie orale n'est plus utilisée en première intention en tant que test de dépistage, sauf pour le diabète gestationnel.

Même si l'OMS reconnaît la mesure du taux de l'hémoglobine glyquée HbA1c comme moyen de dépistage, elle n'est pas recommandée en France (36).

4.4. Traitement

Le premier pilier de la prise en charge concerne l'hygiène de vie. Il faut encourager le patient à acquérir un mode de vie plus sain avec la pratique d'une activité physique, une alimentation équilibrée et une perte de poids si nécessaire. Ensuite, si les objectifs glycémiques fixés ne sont pas atteints, un traitement médicamenteux est mis en place. Il repose sur la prise d'antidiabétiques oraux (biguanides, sulfamides, glinides, gliptines, gliflozines, inhibiteurs de l' α -glucosidase) et/ou d'autres antidiabétiques injectables en sous-cutané (analogues du GLP-1) (29).

5. Complications chroniques du diabète

Comme évoqué précédemment, le sucre est une importante source d'énergie pour le corps humain. Il est nécessaire au bon fonctionnement des organes mais lorsqu'il est présent en trop grande quantité, c'est le cas dans le diabète, il devient néfaste. En effet, le sucre en excès est à l'origine de réactions de glycation qui entraînent un durcissement des structures protéiques. Ces glycations sont la base de la genèse des complications à moyen et à long terme du diabète.

Les complications chroniques touchent particulièrement le système vasculaire :

- Les microangiopathies apparaissent au niveau des yeux, du rein et du système cérébral et sont à l'origine de rétinopathies, néphropathies et neuropathies.

- Les macroangiopathies se manifestent par des anomalies au niveau cardiaque, tels que l'athérosclérose, l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral ou l'artériopathie des membres inférieurs. Ces complications sont favorisées par la présence d'une HTA et d'une dyslipidémie (31,38).

Le développement de ces angiopathies se déroule en deux étapes : d'abord la mise en place d'anomalies dites « fonctionnelles » réversibles avec une glycémie équilibrée ; puis la persistance de ces anomalies est responsable, à terme, après de nombreuses années d'hyperglycémie, de lésions « structurales » irréversibles. Il est donc possible de ralentir leur apparition ou leur évolution en équilibrant la glycémie au quotidien (22).

6. Complications lors de la grossesse

Chez la femme diabétique, la grossesse expose à des risques de complications plus importantes que lors d'une grossesse physiologique. Il s'agit d'une grossesse dite « à risque ». Les complications peuvent apparaître aussi bien chez la mère que chez l'enfant (39).

6.1. Risques pour la mère

La grossesse chez une femme diabétique peut aggraver les microangiopathies déjà présentes.

6.1.1. L'hypertension artérielle (HTA)

L'hypertension artérielle est le principal facteur de risque des maladies cardiovasculaires. Elle est caractérisée par une élévation continue de la pression artérielle. Une personne est dite hypertendue lorsque sa pression artérielle systolique (PAS) est supérieure ou égale à 140 mmHg et lorsque la diastolique (PAD) est supérieure ou égale à 90 mmHg. En France, elle concerne près d'une personne sur trois (40,41).

Elle est une complication grave de la grossesse qui peut mettre en péril la vie de la mère et de l'enfant à naître. Elle touche environ 25 à 30 % des grossesses diabétiques. L'HTA est dite antérieure à la grossesse si elle est détectée avant la 20^e SA ; si son apparition est ultérieure à cette date, il s'agit d'une HTA gravidique. Cette dernière expose à terme à un risque de prééclampsie : risque en outre multiplié par 6 chez la femme diabétique de type 1 et par 5 chez la femme diabétique de type 2 par rapport à une non diabétique. Ce risque est encore plus important chez les femmes déjà atteintes de complications microvasculaires, en particulier d'une néphropathie (42).

L'HTA gravidique est la conséquence d'une malformation au niveau du système vasculaire du placenta. Le placenta dysfonctionnel libère des débris dans le sang de la mère entraînant ainsi une augmentation

de la production de substances, actives au niveau vasculaire, qui élèvent la pression artérielle. Les femmes enceintes hypertendues font l'objet d'une surveillance renforcée pour s'assurer que cette affection n'évolue pas vers une prééclampsie pouvant être fatale.

La prééclampsie est une maladie qui apparaît lors du deuxième trimestre de grossesse, à partir de la 20^e SA. Elle correspond à une élévation importante de la pression artérielle associée à une protéinurie (= fuite des protéines dans les urines, supérieure à 300 mg/24h). D'autres signes peuvent y être associés tels que des céphalées, troubles visuels, acouphènes, vomissements ou encore douleurs abdominales. Les symptômes de la prééclampsie vont cesser quelques jours après l'accouchement (43,44). C'est une complication grave qui peut conduire à une crise d'éclampsie nécessitant une hospitalisation en urgence et parfois un accouchement prématuré par césarienne. Des traitements antihypertenseurs sont prescrits pour essayer de maintenir la grossesse jusqu'au terme. La prééclampsie est responsable de la majorité des cas de retard de croissance intra-utérine et provoque une grande partie des naissances prématurées (43).

La crise d'éclampsie survient dans moins de 1 % des cas. Elle se caractérise par des crises convulsives chez la mère dues à une hypertension artérielle intracrânienne (42).

Des études sur l'effet préventif de l'Aspirine ont permis de constater une réduction du risque de prééclampsie. La prise doit débuter avant la 16^e SA et continuer jusqu'à la 36^e SA. Le taux de prééclampsie diminuerait à 1,6 % comparé au groupe sans aspirine où le taux monte à 4,6 %. Cependant, il reste à identifier des marqueurs fiables de détection des femmes à risque de prééclampsie qui pourraient bénéficier d'une prise en charge précoce par l'Aspirine (43).

6.1.2. La rétinopathie

La rétinopathie est une pathologie oculaire qui correspond à l'atteinte des capillaires de la rétine due à l'hyperglycémie chronique et pouvant entraîner, à terme, une baisse de la vision voire une cécité. Elle apparaît après une dizaine d'années de diabète, plus précocement si ce dernier est mal équilibré. Le développement d'une forme grave, appelée rétinopathie proliférante, est directement lié à l'équilibre glycémique. Elle est l'une des principales causes de cécité dans les pays industrialisés (22). L'HTA, le tabac et les pathologies rénales sont des facteurs favorisant cette pathologie. La grossesse, avec toutes ses modifications hormonales, peut parfois aggraver son évolution. Le risque d'aggravation est majeur lors d'une grossesse avec différentes causes possibles tels qu'une baisse brutale de l'HbA1c, une anémie, une hémorragie, l'effort de l'accouchement, etc...

Le dépistage de la rétinopathie se fait par l'examen du fond d'œil. C'est un examen réalisé par un ophtalmologue permettant de regarder l'état des structures de l'œil, en particulier de la rétine. Il permet de dépister une atteinte de la rétine, initialement asymptomatique, et également de suivre

son évolution dans le temps (45). Le fond d'œil doit être effectué avant la grossesse et ensuite tous les trimestres, voire chaque mois s'il existe une atteinte de la rétine (21). En complément, il est nécessaire de rechercher la présence d'un œdème maculaire avant le début de la grossesse.

Une rétinopathie proliférante constitue une contre-indication à la conception voire au maintien d'une grossesse. La forme proliférante nécessite souvent un accouchement facilité, c'est-à-dire par voie basse sans efforts expulsifs car la pathologie peut s'aggraver lors des poussées (21). Pour cela, un traitement par angiographie rétinienne ou laser doit être effectuée avant la conception si possible ou pendant la grossesse.

6.1.3. La néphropathie

La néphropathie est définie par un critère biologique : la macro-protéinurie persistante. Elle correspond à une fuite de protéines dans les urines supérieure à 500 mg/24h et constitue l'une des principales causes de l'insuffisance rénale chronique terminale (22). Environ 20 à 30 % des diabétiques développent une néphropathie après 20 à 25 ans de diabète. L'incidence est en diminution ces dernières années chez les diabétiques de type 1 due à une meilleure régulation de la glycémie. Néanmoins, 13 % des femmes enceintes atteintes de DT1 présentent une néphropathie lors de leur grossesse. Cette complication est moins fréquente dans le cadre du DT2 car celui-ci est généralement plus récent chez les femmes en âge de procréer (46).

Lors de la grossesse physiologique, une élévation de la filtration glomérulaire est observée. Une microalbuminurie peut donc apparaître chez la femme avec une fonction rénale normale avant la conception. La microalbuminurie correspond à une protéinurie comprise entre 30 et 300 mg/24h. Ce taux revient à la normale le plus souvent 3 mois après la naissance de l'enfant (39).

Le dépistage d'une éventuelle néphropathie est réalisé au début de la grossesse ou au mieux avant la conception. Il se fait par le dosage plasmatique de la créatinine (= la créatininémie) et le dosage de la micro-protéinurie sur un échantillon d'urine. En présence d'une créatininémie supérieure à 130 $\mu\text{mol/L}$ ou d'une micro-protéinurie élevée (supérieure à 3 g/24h), il est déconseillé à la femme diabétique de tomber enceinte. Ce sont des grossesses à haut risque de morbidité fœtale et maternelle (32).

Les complications obstétricales dues à cette néphropathie dépendent surtout du stade de la pathologie rénale. La prééclampsie et l'hypotrophie fœtale, qui prédisposent à un retard de croissance fœtale, un accouchement prématuré et un risque de césarienne plus élevé, sont des conséquences graves de la présence d'une insuffisance rénale préexistante chez la mère ainsi que l'aggravation de cette dernière. La mortalité fœtale in utero concerne 50 % de ce type de grossesse (21). De ce fait, l'insuffisance rénale sévère, avec une clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min, est une contre-indication à la conception.

Une bonne maîtrise de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) en période pré-conceptionnelle permet de diminuer le risque de prééclampsie, et ce quel que soit le stade de la néphropathie (46).

6.1.4. La coronaropathie

La coronaropathie chez la femme diabétique en âge de procréer est rare. C'est une contre-indication absolue à la grossesse car elle met en danger la vie de la mère.

Le dépistage est effectué si la femme est diabétique depuis plusieurs années déjà et si elle présente des complications microvasculaires. Il est réalisé à l'aide d'un électrocardiogramme ou ECG de repos et une épreuve d'effort (47).

6.1.5. Le risque infectieux

Les complications infectieuses de l'appareil urinaire sont majorées chez la femme diabétique. Les infections urinaires simples augmentent le risque de pyélonéphrite et de décompensation du diabète par acidocétose, surtout pour le diabète de type 1. Le risque infectieux nécessite une recherche régulière des signes cliniques et un dépistage par bandelette urinaire à chaque consultation ainsi qu'un examen cyto bactériologique des urines (ECBU) au moindre doute. Le dépistage précoce et la prise en charge rapide diminuent l'évolution de ces infections vers une pyélonéphrite aiguë (32).

La pyélonéphrite est une infection bactérienne grave du haut appareil urinaire. Elle touche en général un seul rein et l'uretère qui lui est associé. Souvent, elle fait suite à une cystite simple. La grossesse est une situation à risque de complications de cette infection. Elle peut engendrer une infection maternelle grave, la transmission de la bactérie au fœtus pendant la grossesse ou à l'accouchement, ou encore un accouchement prématuré (48).

6.1.6. Les dysthyroïdies auto-immunes

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune souvent associée à d'autres pathologies auto-immunes. Le risque de dysthyroïdies est plus important chez les femmes enceintes présentant un DT1. Un dépistage systématique doit être effectué avant la conception ou en début de grossesse (21).

6.2. Risques pour le fœtus et le nouveau-né

Lors des premières semaines de gestation, l'hyperglycémie chronique est responsable de nombreuses anomalies congénitales. La programmation rigoureuse de la grossesse et le maintien strict d'une glycémie équilibrée permettent de diminuer la morbi-mortalité fœtale au cours d'une grossesse

diabétique. Par conséquent, le risque de mortalité fœtale est proche de celle de la population générale ; la morbidité fœtale est également diminuée mais reste quand même plus élevée que lors de grossesses physiologiques. En effet, une maîtrise stricte de la glycémie permet une diminution de 70 % de ces anomalies (48). Cependant, même pour une HbA1c inférieure ou égale à 7 % en période pré-conceptionnelle, le développement de complications fœtales reste plus important que chez la mère saine non diabétique. La prévalence plus élevée de ces anomalies est également liée à la présence d'une obésité maternelle, en particulier dans le cadre du DT2 (22,49).

6.2.1. Les malformations congénitales

L'hyperglycémie a un effet tératogène sur le fœtus notamment lors des huit premières semaines de développement qui correspondent à la période d'organogenèse. De son côté, l'hypoglycémie ne semble pas être tératogène. Chez la femme diabétique, le risque de malformations congénitales est doublé par rapport à la population générale (prévalence supérieure à 4 % contre 2,1 % chez la femme saine) et est encore plus élevé en cas de diabète mal contrôlé (39). La relation entre le risque de malformation et le taux d'HbA1c avant la grossesse a été établie sans qu'une valeur seuil ne soit clairement établie (figure 9).

Un contrôle strict de la glycémie avant, pendant la conception et durant les deux premiers mois de grossesse, diminue le taux de malformations graves qui devient équivalent à celui retrouvé chez les femmes non diabétiques (2,1 %) (32).

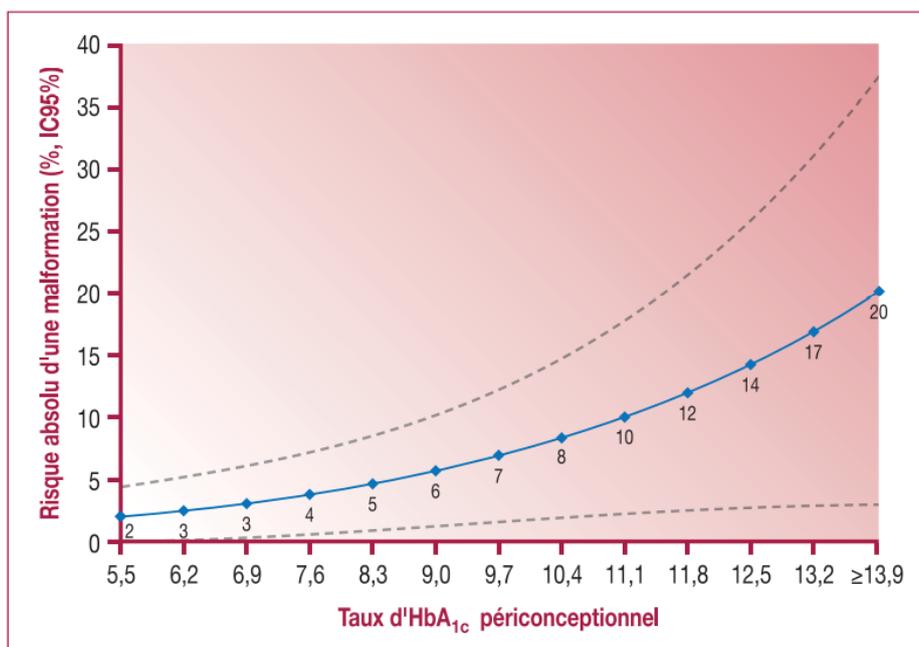


Figure 9 - Risque de malformation fœtale en fonction du taux d'HbA1c péri-conceptionnelle
 Source : Prise en charge de la grossesse au cours du diabète de type 1 (BOUCHE C. et al.)

La plupart de ces malformations ne sont pas spécifiques et concernent surtout le système nerveux central, le cœur et les reins ; les principales sont listées dans le tableau 4 (47). Ces malformations sont lourdes de conséquences car peuvent provoquer entre autres des fausses couches spontanées et augmenter la mortalité aussi bien fœtale que néonatale (47).

Cardiaques	Neurologiques
- Persistance du canal artériel	- Spina-bifida
- Communication interventriculaire	- Hydrocéphalie
- Coarctation aortique	- Anencéphalie

Tableau 4 - Liste des principales malformations fœtales en cas de diabète maternel
Source : sfendocrino.org

Le syndrome de régression caudale est une malformation exceptionnelle mais spécifique de la grossesse diabétique. C'est un syndrome poly-malformatif à l'origine d'anomalies au niveau orthopédique, gastro-intestinal, génito-urinaire, cardiovasculaires et neurologique. Il est souvent identifié par une agénésie des vertèbres et un raccourcissement des membres inférieurs (22,50).

6.2.2. Les fausses couches spontanées

Une fausse couche correspond à une interruption involontaire et spontanée de la grossesse qui survient avant la 22^e SA, soit durant les cinq premiers mois d'une grossesse (51). Les fausses couches sont souvent associées à des malformations congénitales létales du fœtus.

Une mauvaise maîtrise des glycémies avant, pendant et après la conception expose à un risque accru de fausses couches spontanées et à la naissance d'un enfant mort-né (49). Un déséquilibre glycémique multiplie par deux le risque de fausse couche. En effet, pour une HbA1c supérieure à 8 %, le taux augmente jusqu'à 32 % alors qu'il atteint seulement 15 % dans la population générale (21).

6.2.3. La mort fœtale in utero

La mort fœtale est définie comme le décès du fœtus dans l'utérus maternel après la 20^e SA (52). Le risque de mort fœtale est majoré au cours du troisième trimestre. Chez la femme diabétique avant la grossesse, ce risque est multiplié par deux ou trois. La mort fœtale in utero est principalement associée à des anomalies vasculaires du placenta et dans une moindre mesure, à la macrosomie, à des arythmies cardiaques ou à un retard de maturation pulmonaire (21).

Lors de la grossesse, le risque d'acidocétose diabétique est élevé à cause de la cétogenèse, due aux modifications métaboliques de la grossesse, et de la diminution du tampon plasmatique. Elle est responsable de 10 à 20 % des morts in utero. C'est une urgence médicale qui met en jeu le pronostic vital de la mère et de l'enfant à naître et nécessite une hospitalisation. C'est ainsi que lors d'une

hyperglycémie franche, la recherche de cétones dans le plasma et dans les urines doit être systématique, pour mettre en place un traitement par insuline le plus précocement possible (39).

6.2.4. La prématurité

Un nouveau-né est dit prématuré lorsqu'il naît avant la 37^e SA, sachant qu'une grossesse arrive à terme à 41 SA. La prématurité est dite moyenne lorsque l'enfant naît entre la 32^e et la 36^e SA, grande entre la 28^e et la 32^e SA et très grande si la naissance survient avant la 28^e SA.

La prévalence de la prématurité modérée est cinq à dix fois plus importante chez les femmes atteintes de DT1 que dans la population saine. Le diabète est en effet responsable à la fois d'accouchements prématurés spontanés et induits, ces derniers étant souvent dus à la survenue d'une crise de prééclampsie. L'HTA gravidique est responsable de 20 % des naissances prématurées avant la 32^e SA. Enfin, chez les femmes présentant une néphropathie pré-conceptionnelle, le risque de prématurité est également plus important (39,53).

6.2.5. L'hydramnios

L'hydramnios correspond à une augmentation du liquide amniotique dans lequel le fœtus se développe. Ce surplus de liquide entraîne une distension de la poche des eaux qui peut se rompre et causer ainsi un accouchement prématuré.

Cette complication peut être découverte lors d'une échographie à partir de la 26^e à la 32^e SA (32,54). Les causes sont multiples ; elles peuvent être maternelles, tel que le diabète, ou fœtales, comme lors d'une malformation (55).

6.2.6. La macrosomie fœtale

La macrosomie désigne un nouveau-né à terme de poids de naissance supérieur à 4 kg ou supérieur au 90^{ème} percentile de la courbe de poids de référence (56). L'estimation du poids fœtal et la circonférence abdominale, déterminées lors de la dernière échographie avant le terme, permettent de suspecter une macrosomie.

Le diabète maternel, qu'il soit pré-conceptionnel ou gestationnel, constitue l'un des principaux facteurs de risque de macrosomie fœtale. Lorsque la mère se retrouve en hyperglycémie pendant la grossesse, en particulier au cours des derniers mois, le fœtus reçoit du sucre et des lipides en excès via le placenta. Il fabrique sa propre insuline et la sécrète en quantité importante pour essayer de maîtriser l'hyperglycémie : il se retrouve alors avec un hyperinsulinisme. De ce fait, via l'action de l'insuline sur les tissus périphériques, le fœtus stocke le surplus de sucre sous forme de graisse au niveau de

l'abdomen. Nous parlons d'hyper-anabolisme (39). Ainsi, plus la glycémie est équilibrée pendant la grossesse, moins le fœtus a de risque de naître macrosome.

La macrosomie est responsable de complications lors de l'accouchement qui concernent aussi bien le fœtus que la mère. Chez la mère, peuvent survenir une hémorragie de la délivrance, des infections du post-partum liées au long travail lors de la délivrance, des lésions cervico-vaginales et une rupture utérine. Chez le nouveau-né, nous retrouvons la dystocie des épaules, des fractures, une paralysie, une anoxie cérébrale voire une mort per-partum (32,57). Selon la HAS, la conduite à tenir lors de l'accouchement d'un bébé macrosome se décide au cas par cas par une équipe pluridisciplinaire (58).

La macrosomie se manifeste également sous la forme d'une splanchnomégalie (présence d'un ou de plusieurs viscère(s) anormalement grand(s)) et d'une possible hypertrophie cardiaque septale. La croissance osseuse quant à elle n'est pas touchée (39,59).

6.2.7. L'hypoxie tissulaire

L'hyperinsulinisme et l'hyperanabolisme peuvent être responsable chez le fœtus d'une hypoxie. L'hypoxie fœtale induit la synthèse excessive d'érythropoïétine chez le fœtus pour pallier au manque d'oxygène des tissus. Ce dysfonctionnement est à l'origine d'une polyglobulie et d'une hyperbilirubinémie chez le nouveau-né (21,39).

6.2.8. Le retard de maturation pulmonaire

L'hyperinsulinisme fœtal conduit à une diminution de la fabrication du surfactant pulmonaire, qui peut provoquer un retard de maturation pulmonaire (39,60). Ce retard de maturation peut engendrer une détresse respiratoire néonatale transitoire, qui peut être plus grave en cas d'accouchement prématuré.

La maladie des membranes hyalines est causée par un déficit en surfactant alvéolaire. Elle conduit à un collapsus alvéolaire responsable d'une détresse respiratoire aiguë. Environ 80 % des cas sont retrouvés chez les enfants prématurés nés avant la 28^e SA (61).

6.2.9. Les traumatismes fœtaux secondaires à l'accouchement

Un poids élevé à la naissance est la principale cause des traumatismes secondaires à l'accouchement, le plus fréquent étant la dystocie des épaules (21). Cette dernière fait suite à une difficulté d'engagement des épaules lors de l'accouchement qui rend ce dernier plus long et plus compliqué. Elle accroît le risque de fracture de la clavicule ou de l'humérus, de lésion du plexus brachial ainsi que d'asphyxie périnatale (62). Dans certains cas, elle peut entraîner des problèmes cardiaques chez le

nouveau-né. La dystocie peut provoquer la mort périnatale de l'enfant. Cette mortalité est multipliée par 17 chez l'enfant né d'une mère diabétique contre 9 chez la mère saine. A cause de cette complication, le taux de césarienne est plus important chez les mères diabétiques (32,63).

6.2.10. L'hypoglycémie sévère du nouveau-né

L'hypoglycémie chez le nouveau-né est très difficile à définir. En général, une glycémie inférieure à 0,40 g/L est considérée comme une hypoglycémie chez l'enfant né à terme. Le diabète maternel fait partie des facteurs de risque d'une hypoglycémie néonatale sévère. L'hyperinsulinisme provoqué par l'excès de sucre chez le fœtus est responsable de cette complication. En effet, à l'accouchement lorsque le cordon ombilical est scindé, l'hyperglycémie maternelle n'atteint plus l'enfant. Le glucose ne passe plus à travers le placenta et le nouveau-né peut mettre des heures voire des jours avant de diminuer sa sécrétion d'insuline. Une hypoglycémie transitoire, pouvant être sévère, apparaît donc chez l'enfant (19).

Le diagnostic s'établit sur des critères cliniques et est confirmé par une mesure de la glycémie. Parmi les symptômes nous citons la tachycardie, la transpiration, les tremblements, la cyanose, la détresse respiratoire, l'apnée, les convulsions voire le coma (64).

6.2.11. L'hypocalcémie

Une hypocalcémie peut apparaître à la naissance chez des enfants ayant été en hyperanabolisme durant la grossesse. Elle se manifeste en général dans les deux jours après l'accouchement. La rupture brutale entre la mère et le nourrisson amène une carence en calcium (20).

Chez le prématuré, une hyperthyroïdie relative et transitoire peut également être responsable d'une hypocalcémie (64).

D. Le diabète gestationnel

Est appelé diabète gestationnel le fait de découvrir un diabète pendant la grossesse. Il existe deux cas de figure (38) :

- Le diabète patent, préexistant à la grossesse mais méconnu, qui se révèle à ce moment-là et persiste après la naissance de l'enfant. Dans la majorité des cas, il s'agit d'un DT2. Il est généralement découvert pendant le premier trimestre. Il reste peu fréquent (environ 0,9 % des grossesses) et le pronostic fœto-maternel est souvent défavorable (66).
- Le diabète gestationnel à proprement parler ou diabète gravidique. C'est un trouble de la tolérance au glucose pouvant être de sévérité variable, diagnostiqué pour la première fois

pendant la grossesse et qui disparaît après l'accouchement. Dans ce cas, la découverte se fait lors du deuxième trimestre de grossesse. Selon l'OMS, « le diabète gestationnel se caractérise par la survenue, au cours de la grossesse, d'une hyperglycémie, [...] mais à des valeurs inférieures à celles conduisant à poser le diagnostic de diabète » (24).

Nous allons nous intéresser ici au deuxième cas uniquement : le diabète gestationnel. Il est la plus fréquente des complications lors d'une grossesse.

1. Données épidémiologiques

Santé Publique France a récemment recensée les dernières données sur la prévalence du diabète gestationnel en France entre 2009 et 2014. D'après les éléments recueillis grâce au système national d'information de l'Assurance Maladie, sa prévalence a quasiment doublé entre 2009 et 2014 et touche de nos jours presque 10 % des femmes enceintes avec une progression identique pour toutes les catégories d'âge (figure 10) (67).

La prévalence du diabète gestationnel augmente avec l'âge maternel. En effet, tel que le montre la figure 11, il concerne 16 % des grossesses chez les femmes de plus de 35 ans contre 5 % chez les moins de 25 ans (67). Le vieillissement est associé à une diminution de la sensibilité des tissus à l'insuline et à l'apparition d'une hyperglycémie (19).

De plus, cette étude montre que les femmes bénéficiant de la CMU-c, c'est-à-dire les femmes avec un faible niveau de revenu, sont plus fréquemment affectées par le diabète gestationnel : 11,7 % contre 9,1 % chez les femmes ne bénéficiant pas de la CMU-c (figure 12) (67).

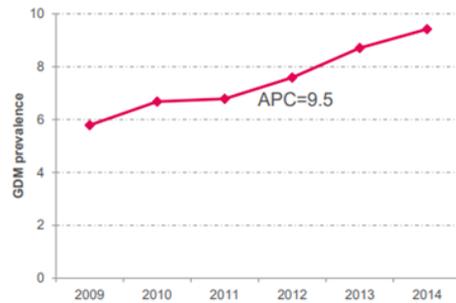


Figure 10 - Prévalence du DG en France entre 2009 et 2014

Source : santepubliquefrance.fr

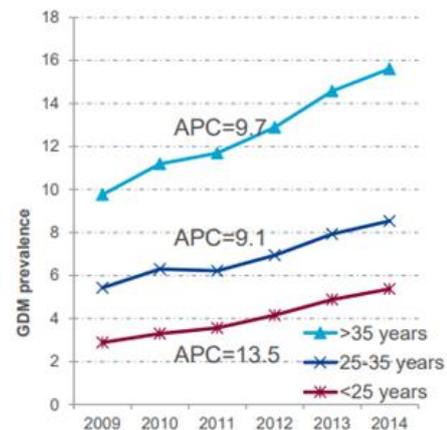


Figure 11 - Prévalence du DG en France entre 2009 et 2014 selon l'âge maternel

Source : santepubliquefrance.fr

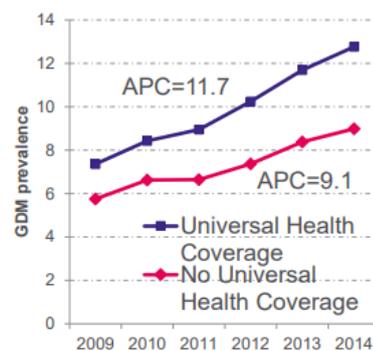


Figure 12 - Prévalence du DG en France entre 2009 et 2014 chez les femmes bénéficiant de la CMU-c ou non

Source : santepubliquefrance.fr

Enfin, en ce qui concerne les disparités territoriales, nous pouvons voir que la prévalence du diabète gestationnel est légèrement plus élevée dans les départements d'outre-mer (figure 13). Dans les deux cas, le taux de femmes enceintes présentant un diabète gestationnel a nettement augmenté ces dernières années (67).

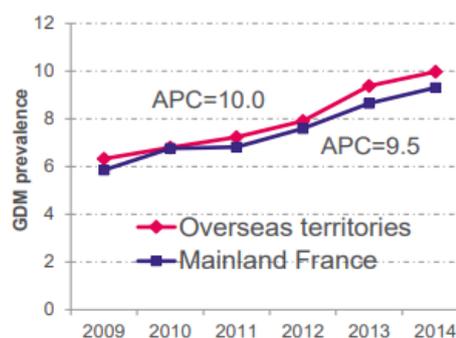


Figure 13 - Prévalence du DG en France entre 2009 et 2014 selon le territoire

Source : santepubliquefrance.fr

L'augmentation de la prévalence à tout âge peut être expliquée par la présence de facteurs de risque de plus en plus fréquents chez les femmes enceintes. Parmi ceux-là, nous pouvons évoquer la forte progression du surpoids et de l'obésité en France. Le taux de femmes enceintes en surpoids est passé de 15,3 % en 2003 à 17,3 % en 2010. De même, pour les femmes enceintes obèses, le taux passe de 7,4 % à 9,9 % entre 2003 et 2010. D'autre part, l'âge maternel au moment de la conception ne cesse d'accroître et nous savons que la prévalence du diabète gestationnel augmente avec l'âge. Le taux de grossesses débutées après 35 ans est passé de 15,9 % en 2003 à 19,2 % en 2010 (68). Au vu des nouvelles recommandations de dépistage publiées en 2010, le choix de seuils glycémiques plus stricts pourrait également expliquer la forte élévation de la prévalence du diabète gestationnel en France.

2. Mécanisme pathologique

La grossesse est un état physiologique pendant lequel des changements métaboliques se mettent en place pour assurer la croissance du fœtus. Deux périodes distinctes se succèdent :

- Une phase anabolique en début de grossesse pour constituer des réserves énergétiques nécessaires plus tard pour la croissance du fœtus. La sensibilité à l'insuline est alors augmentée et par conséquent, la glycémie à jeun légèrement diminuée.
- Une phase catabolique à partir de la 22^e SA, pendant laquelle le fœtus puise de l'énergie dans les réserves maternelles constituées auparavant. Dans cette phase, une insulino-résistance modérée apparaît chez la mère pour épargner le glucose au profit du fœtus en croissance. Elle est progressive donc plus importante en fin de grossesse et réversible. Elle engendre une diminution de la tolérance au sucre et donc une hyperglycémie. La grossesse est diabétogène de façon physiologique.

Lorsque le pancréas est dysfonctionnel, la sécrétion d'insuline est insuffisante pour compenser l'hyperglycémie physiologique et maintenir la glycémie stable, notamment en période post-prandiale. La femme enceinte présente alors un diabète gestationnel. Il s'agit d'un état relatif de carence en insuline liée à une insulino-résistance avec normalisation après l'accouchement. Cependant, le mécanisme du diabète gestationnel et du diabète de type 2 sont très proches, cette population est donc à haut risque de développer un DT2 par la suite (38).

La majorité des femmes enceintes atteintes de diabète gestationnel ne présentent aucun symptôme. Il peut se manifester parfois par des symptômes non spécifiques tel que des infections urinaires fréquentes, une tension artérielle élevée, un hydramnios, une glycosurie, etc... ou comme pour les autres diabètes par une soif intense, une envie fréquente d'uriner, etc... (69,70)

3. L'impact de l'étude HAPO

L'étude HAPO (*Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome*), menée entre 2000 et 2006 dans 9 pays et 15 maternités différentes, auprès de 23 000 femmes, a porté sur les liens possibles entre l'hyperglycémie maternelle de femmes non diabétiques avant la grossesse et le risque de complications maternelles et fœtales (71). Entre la 24^e et la 32^e SA, la glycémie maternelle a été mesurée à jeun, une heure après et deux heures après une épreuve d'HGPO de 75 g de glucose. Les données recueillies prouvent qu'une augmentation de la glycémie, même hors diabète, a une influence sur le surdéveloppement du fœtus et en particulier au niveau du tissu adipeux. Il existe une relation linéaire entre la glycémie maternelle, la grande taille à la naissance et la proportion de masse grasse du nouveau-né, probablement liées à l'hyperinsulinisme fœtal. Cette association est plus significative en prenant la glycémie mesurée à une heure d'une HGPO. De plus, plus l'hyperglycémie est élevée, plus l'enfant a de risque de présenter une obésité néonatale et plus tard une intolérance au glucose. De surcroît, tous les critères de jugement observés lors de cette étude, à savoir la macrosomie, l'hypoglycémie néonatale, l'hyperinsulinisme fœtal, la césarienne, la prématurité, la dystocie des épaules et la prééclampsie, étaient liés à chacune des valeurs de glycémies rapportées. Le taux de ces complications augmente bel et bien en fonction de la glycémie maternelle, même si la mère n'est pas atteinte de diabète. Aucune valeur seuil de la glycémie n'a pu être établie pour l'instant (71,72).

C'est à partir de cette étude que l'International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) a déterminé les nouvelles valeurs seuils du dépistage du diabète gestationnel chez la femme enceinte. Ces valeurs aujourd'hui utilisées dans la plupart des pays sont basées sur un risque augmenté de macrosomie chez l'enfant, la concentration du peptide C dans le sang du cordon ombilical (indicateur de la concentration d'insuline) et le taux de masse grasse chez le nouveau-né. Le risque d'apparition des complications précédemment citées est plus important pour une glycémie supérieure

ou égale à 0,92 g/L à jeun, supérieure ou égale à 1,80 g/L une heure après et 1,53 g/L deux heures après une charge orale de 75 g de glucose ou HGPO.

En 2010, les nouvelles recommandations de dépistage du diabète gestationnel, publiées par la Société Française de Diabétologie (SFD) et le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF), reprennent ces valeurs. Le dépistage se fait donc par la réalisation lors du premier trimestre de grossesse d'une glycémie à jeun et une HGPO entre la 24^e et la 28^e SA en cas de glycémie normale au premier trimestre chez la femme présentant au moins un facteur de risque (73).

4. Dépistage

Le dépistage du diabète gestationnel est primordial, d'une part, à cause du lien avéré entre l'hyperglycémie chronique maternelle et la morbidité foëto-maternelle et d'autre part, car il permet de mettre en évidence les femmes à risque de développer un DT2 plus tard (38).

4.1. Dépistage en deux temps

En France, le dépistage est sélectif et non systématique. La recherche d'un diabète gestationnel est réalisée chez les femmes enceintes présentant au moins un des facteurs de risque suivants (42,70,74) :

- L'âge maternel supérieur à 35 ans (la prévalence peut atteindre 16 %).
- Le surpoids ou l'obésité avec un IMC ≥ 25 kg/m² avant la grossesse (la prévalence du diabète gestationnel atteint 11,1 % chez les femmes en surpoids et 19,1 % chez les femmes obèses).
- Des antécédents de macrosomie foëtale lors d'une grossesse antérieure.
- Des antécédents de diabète gestationnel lors d'une grossesse antérieure (la prévalence peut atteindre 50 %).
- Des antécédents de DT2 chez une parenté du premier degré.

Dans un premier temps, lors de la première visite prénatale en début de grossesse, un dosage de la glycémie à jeun est prescrit. Cette mesure a pour but de déceler un éventuel diabète de type 2 préexistant mais encore méconnu. Connaissant les facteurs de risque du DT2, ce test peut être effectué avant même la conception chez certaines femmes afin d'écarter directement la présence d'un DT2 avant la grossesse. Chez la femme enceinte saine, la glycémie à jeun est en dessous de 0,92 g/L.

Si le résultat se situe entre 0,92 et 1,25 g/L alors le diagnostic de diabète gestationnel « précoce » est posé. Si la glycémie est supérieure ou égale à 1,26 g/L alors il s'agit d'un diabète avéré découvert pendant la gestation. Dans les deux cas, une prise en charge pluridisciplinaire est immédiatement mise en place pour diminuer la morbidité foëto-maternelle liée à l'hyperglycémie chronique.

Dans un deuxième temps, pour les femmes dont la glycémie à jeun en début de grossesse est normale ou si elle n'a pas été réalisée, un nouveau dépistage est demandé entre la 24^e et la 28^e SA. En effet, l'insulinorésistance s'intensifie en deuxième partie de grossesse, à partir de la 22^e SA. La réalisation d'une hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) est alors recommandée avec mesure de la glycémie à plusieurs moments.

L'HGPO est un test dynamique permettant de détecter une anomalie de la tolérance au glucose. Elle consiste en l'absorption de 75 grammes de glucose dilués dans 300 mL d'eau en moins de cinq minutes. C'est l'épreuve de charge. La glycémie est mesurée à jeun (avant l'absorption de glucose), une heure et deux heures après la réalisation de l'HGPO. Un seul résultat supérieur aux valeurs cibles permet de poser le diagnostic de diabète gestationnel. La prise en charge est alors immédiate. Le tableau 5 expose le type de diabète présenté par la femme enceinte selon ses résultats glycémiques.

		Diabète gestationnel	Diabète avéré (DT2)
Au 1^{er} trimestre	Glycémie à jeun	0,92 – 1,25 g/L	≥ 1,26 g/L
Entre la 24^e et la 28^e SA	Glycémie à jeun	0,92 – 1,25 g/L	≥ 1,26 g/L
	Glycémie 1 heure après HGPO	≥ 1,80 g/L	
	Glycémie 2 heures après HGPO	1,53 – 1,99 g/L	≥ 2,00 g/L

Tableau 5 - Valeurs seuils de l'IADPSG de dépistage du diabète gestationnel

Chez un individu sain, la glycémie augmente progressivement et de façon transitoire. Le pic est limité par l'action de l'insuline. Le retour à des valeurs normales s'effectue en deux heures maximum (figure 14). Chez l'individu présentant un trouble de la tolérance glucidique, la glycémie s'élève excessivement suite à un défaut ou une inefficacité de l'insuline et met plus de temps pour revenir à la normale (environ 3 à 4h) (38).

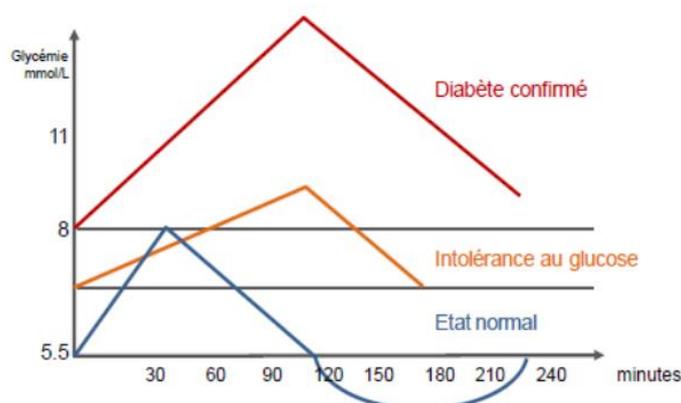


Figure 14 - Glycémies après une HGPO selon l'état physiopathologique du patient
Source : Le diabète (COLOMER S.)

Par ailleurs, chez la femme sans facteur de risque, le dépistage du diabète gestationnel n'est pas systématique. Il est recommandé seulement en présence d'un hydramnios ou si les mesures de dimension du fœtus sont trop importantes (supérieurs ou égales au 97^{ème} percentile). Une femme sans facteur de risque n'est pas à l'abri de développer un diabète gestationnel (70).

4.2. Présentation de trois études clés sur le dépistage du diabète gestationnel

La cohorte Étude Longitudinale Française depuis l'Enfance (ELFE), initiée en 2011 par l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) et l'Institut national d'études démographiques (Ined), en partenariat avec Santé Publique France, a pour objectif d'étudier l'ensemble des facteurs qui peuvent influencer le développement et la santé de l'enfant, aussi bien physique que psychologique, de sa naissance à l'âge adulte (75). Cette étude a inclus plus de 18 000 enfants nés en 2011 avec un recueil des données depuis la grossesse jusqu'à ce jour. La prévalence ainsi que la fréquence de dépistage du diabète gestationnel ont été estimées. La prévalence était de 7 % avec un taux de dépistage de 79,9 %. La prévalence du dépistage était moins élevée chez les femmes ayant un niveau d'étude moins élevé ainsi que chez les femmes ouvrières.

De plus, les complications variaient en fonction de la date de diagnostic du diabète gestationnel (75) : DG précoce lorsque le diagnostic est posé avant la 22^e SA, DG intermédiaire quand il est posé entre la 22^e et la 30^e SA et DG tardif après la 30^e SA. Le DG précoce était en effet associé à un risque plus important de prééclampsie, d'hémorragie et de césarienne chez la mère. Le nouveau-né, quant à lui, présentait plus de risque d'hypoglycémie néonatale ainsi que de malformations cardiaque, neurologique et urogénitale mais le taux restait faible comparé au DT2 méconnu. De plus, le taux d'hospitalisation, toutes causes confondues, était plus important pour le DG précoce (30,1 % contre 19,7 % pour le DG tardif). Le DG tardif était lui associé à un risque plus important de macrosomie et de dystocie des épaules chez l'enfant. Le taux d'admission du nouveau-né en soins intensifs ou en réanimation était similaire au DG précoce mais plus élevé que chez les enfants nés de mère non diabétique (66).

Une deuxième étude (*Secular trends in gestational diabetes mellitus prevalence and screening*) effectuée entre 2009 et 2014 sous la supervision de Santé Publique France, avait pour but d'estimer le taux de dépistage du diabète gestationnel pendant la grossesse (67). Cette étude incluait 93 % des femmes ayant accouché en France sur la période (soit près de 4,5 millions de naissances) hormis les femmes avec un diabète préexistant à la grossesse. Les données ont été recueillies grâce au système national d'information de l'Assurance Maladie. Une augmentation du dépistage global a été mise en évidence : 80 à 90 % des femmes enceintes ont été dépistées à n'importe quel moment de leur grossesse, soit par une mesure de la glycémie à jeun soit par une HGPO. Les nouvelles recommandations de dépistage de 2010 ont permis d'améliorer la proportion de femmes dépistées, en particulier chez les plus de 35 ans, pour les niveaux de revenu élevés et dans les départements outre-mer. Le dépistage précoce (glycémie à jeun avant la 14^e SA) a également fortement progressé, notamment en France métropolitaine et les femmes sans CMU-c.

Avec ce nouveau mode de dépistage selon les facteurs de risque la prévalence du diabète gestationnel en France a quasiment doublé, passant de 5,9 % en 2009 à 9,3 % en 2014 (67). Cette évolution s'explique en grande partie du fait de l'amélioration des recommandations de dépistage avec le ciblage des femmes enceintes à risque.

L'étude Epifane (*Épidémiologie en France de l'alimentation et de l'état nutritionnel des enfants pendant leur première année de vie*), réalisée en 2012 en France métropolitaine sur environ 3 350 femmes enceintes, avait pour objectif d'estimer la prévalence ainsi que la fréquence du dépistage du diabète gestationnel (76). Cette étude rapporte que 76,1 % d'entre elles avaient réalisé une HGPO. Cependant, malgré ce taux élevé de dépistage, 18,3 % des femmes de plus de 35 ans ont déclaré n'avoir reçu aucun dépistage, ainsi que 2,8 % des femmes avec un antécédent de diabète gestationnel lors d'une précédente grossesse, 15,3 % des femmes en situation de surpoids et 9,8 % des femmes en obésité.

Du chemin reste encore à parcourir pour dépister toutes les femmes à risque de diabète gestationnel en France et ce quel que soit leur niveau d'étude ou de revenus, pour une meilleure prise en charge et pour diminuer les complications fœto-maternelles.

5. Risques et complications

Le diabète gestationnel se manifeste en deuxième partie de grossesse. De ce fait, le risque de malformations est infime comparé au diabète pré-conceptionnel, car la glycémie est normale lors de la période d'organogenèse chez le fœtus.

En l'absence de prise en charge, l'hyperglycémie fœtale faisant suite à celle de la mère engendre un hyperinsulinisme réactionnel responsable de complications fœtales et néonatales. Ces complications sont identiques à celles retrouvées chez l'enfant né de mère diabétique avant la conception.

5.1. Risques pour la mère

Du côté de la mère, le risque accru d'HTA donc de prééclampsie, d'hémorragie et de césarienne prime parmi les complications observées. Ce risque est amplifié en particulier chez les femmes ayant un DT2 méconnu avant la grossesse ou chez qui le diabète gestationnel a été diagnostiqué précocement. Ces complications sont directement liées à la glycémie maternelle et également favorisées par la surcharge pondérale de la mère (68).

5.2. Risques pour le nouveau-né

Chez l'enfant à naître, le principal effet de l'hyperglycémie fœtale est la macrosomie. Mise à part le lien démontré avec le niveau glycémique de la mère, cette croissance excessive du fœtus est également favorisée par le statut pondéral de la mère avant la conception, par la prise de poids pendant la grossesse ainsi que par la multiparité. La macrosomie est à l'origine de complications pendant l'accouchement, telles que la césarienne, l'extraction instrumentale de l'enfant et des traumatismes néonataux comme la dystocie des épaules, très fréquente lors du diabète gestationnel (22,42).

D'autres complications citées auparavant peuvent se présenter chez l'enfant. Parmi elles, le risque d'hypoglycémie néonatale, la détresse respiratoire, etc... (70)

Partie II - PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

DU DIABETE CHEZ LA FEMME ENCEINTE

La prise en charge de la femme enceinte diabétique est multidisciplinaire. L'éducation de la patiente à l'autosurveillance glycémique (ASG), à la diététique et à l'injection d'insuline est primordiale pour la réussite de la thérapeutique.

Nous allons d'abord détailler les trois piliers du traitement du diabète chez la femme enceinte, puis nous décrirons les stratégies thérapeutiques mises en place selon le type de diabète, pré-conceptionnel ou gestationnel.

A. Trois grands piliers de la thérapeutique diabétique

1. Les mesures hygiéno-diététiques

1.1. Les bases de l'alimentation

Les constituants de base de l'alimentation sont les nutriments. Nous les divisons en deux groupes :

- Les macronutriments qui regroupent les glucides, les lipides et les protéines.
- Les micronutriments qui englobent les vitamines, les minéraux et les oligo-éléments.

1.1.1. Les glucides

▪ Classification :

Les glucides regroupent toutes les substances qui, après leur digestion, fournissent du glucose au corps. Ils constituent la principale source d'énergie de l'organisme (77). En effet, 40 à 50 % des calories apportées par l'alimentation sont sous forme de glucides. Les besoins varient selon la taille, le poids, l'âge et l'activité physique de l'individu (78). Nous pouvons les classer selon deux modes : la classification biochimique et la classification nutritionnelle.

La classification biochimique divise les glucides en deux catégories présentées dans le tableau 6 (79) :

- Les glucides « assimilables » sont subdivisés en différents sous-groupes selon le nombre d'oses qu'ils contiennent (= la plus petite structure glucidique composée d'une seule chaîne carbonée sans ramification et non hydrolysable) (80). Les monosaccharides représentent les sucres simples, constitués d'un seul et unique ose ; les disaccharides correspondent à l'association de deux oses ; les polysaccharides ou glucides complexes regroupent plusieurs polymères d'oses.

- Les glucides « non assimilables » arrivent quasiment intact au niveau du côlon car ils ne peuvent être hydrolysés par les enzymes digestives. Ce sont les fibres végétales subdivisées en fibres solubles et insolubles.

Glucides assimilables	Monosaccharides	Glucose - Fructose Galactose - Xylose
	Disaccharides	Saccharose Maltose - Lactose
	Polysaccharides	Amidon - Glycogène
Glucides non assimilables	Fibres solubles	Pectine - Gomme Mucilage - Alginate
	Fibres insolubles	Cellulose - Hémicellulose

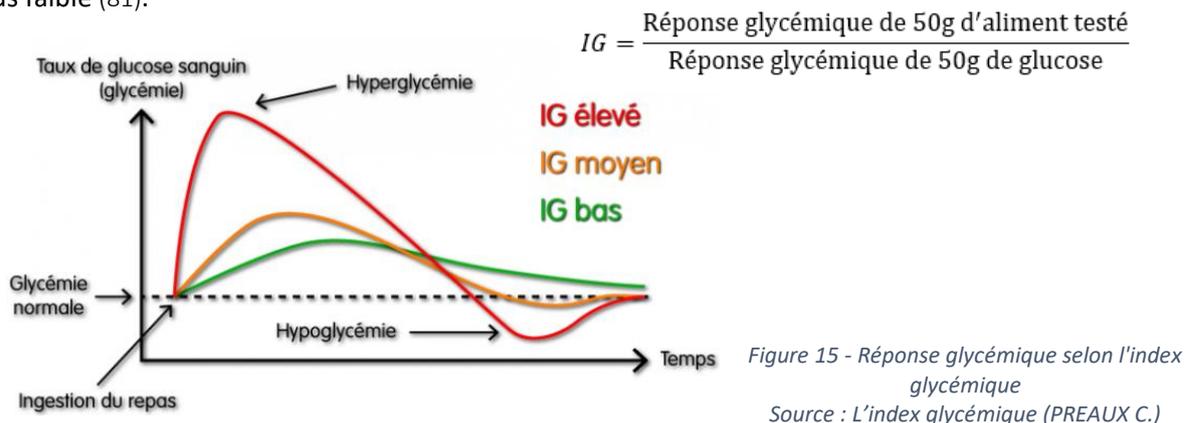
Tableau 6 - Principaux glucides retrouvés dans la nature

En diététique, nous utilisons surtout la classification nutritionnelle qui se fait selon l'index glycémique des aliments.

- L'index glycémique :

L'index glycémique (IG) correspond à la capacité de l'aliment à élever la glycémie après ingestion par rapport à la réponse glycémique d'un glucide de référence (79). Le rapport de la réponse glycémique donne un chiffre allant de 0 à 100 qui permet de classer chaque aliment selon son pouvoir hyperglycémiant. L'index glycémique évalue l'influence de n'importe quel aliment sur la glycémie de l'individu. Il indique la rapidité avec laquelle les glucides ingérés se retrouvent dans le sang sous forme de glucose.

Le glucide de référence, souvent une solution de glucose ou du pain blanc selon les tables d'index glycémique, correspond au chiffre 100. Plus la glycémie augmente après ingestion de l'aliment plus l'index glycémique est élevé. Les aliments à IG élevé entraînent un pic glycémique important et donc une réponse insulinique rapide et importante (figure 15). A l'inverse, les aliments à IG faible entraînent une élévation moins brutale de la glycémie et plus étalée dans le temps engendrant un pic insulinique plus faible (81).



Il est important que le patient diabétique connaisse cette notion d'index glycémique pour qu'il comprenne l'effet de chaque aliment sur sa glycémie. Le tableau 7 classe les principaux aliments en trois catégories d'index glycémique : bas en dessous de 50 %, moyen entre 50 et 75 % et élevé au-dessus de 75 %.

IG bas < 50 %	50 % < IG moyen < 75 %	IG élevé > 75 %
Laitages	Riz blanc	Glucose
Carottes crues	« Sucre » ou saccharose	Miel, confiture
Légumes secs	Fruits secs	Sodas, sirops
Pommes, poires, pêches, oranges	Pommes de terre bouillie	Barre chocolatée
Soja, blé, muesli, quinoa, maïs	Betteraves	Confiserie fantaisie
Légumes verts	Bananes, ananas, mangue, raisin	Pain blanc
Champignons	Choux, céleris cuits	Riz blanc
Chocolat noir	Pâtes cuites	Pomme de terre en purée
	Pain complet ou pain au son	Céréales raffinées sucrées
	Riz complet	Biscuits, pâtisseries, viennoiseries
	Semoule	
	Pain de seigle complet	

Tableau 7 - Exemple d'index glycémique de certains aliments courants

Cependant, cette classification connaît aussi des limites. En effet, plusieurs facteurs influencent la réponse glycémique des aliments après ingestion (79) :

- La vidange gastrique varie en fonction de la composition du repas. Elle est plus ou moins longue et donc retarde ou au contraire accélère la digestion des glucides. Les fibres végétales ralentissent la vidange gastrique.
- La forme physique des aliments influe sur le temps d'absorption et d'assimilation des aliments. Pour un même aliment, plusieurs index glycémiques existent selon la consistance de ce dernier. Les aliments liquides, moulus ou broyés sont plus vite assimilés par l'organisme.
- La cuisson et le mode de préparation sont aussi à prendre en compte. La pomme de terre, par exemple, a un IG élevé (85 %) sous forme de purée et un IG moyen (52 %) bouillie dans l'eau.

- Rôles des glucides :

La fonction primaire des glucides est la fourniture d'énergie (1 g de glucide = 4 kcal). Le glucose est le carburant de base de toutes les cellules (79). La réserve glucidique est limitée dans le corps (environ 300 à 400 g du poids corporel), située majoritairement au niveau des muscles (à raison de deux tiers) et du foie. Le corps dispose donc d'un peu d'autonomie en glucides mais pas suffisamment pour assurer toutes les fonctions physiologiques et les activités quotidiennes. L'alimentation doit en apporter la plus grande partie, environ la moitié des calories doit provenir des glucides.

Les hétérosides, constitués d'une partie glucidique et d'une partie non glucidique comme des protéines, du soufre, du phosphore, etc..., possèdent un rôle structural (79).

Les fibres végétales possèdent leurs propres caractéristiques, sans rôle énergétique (79,82).

- Les fibres solubles (fruits, légumes) ont un caractère satiétogène : elles absorbent beaucoup d'eau et forment un gel qui épaissit le contenu gastrique. Elles ralentissent ainsi la vidange gastrique, retardent le passage du bol alimentaire dans l'intestin et créent une sensation de plénitude. Elles diminuent également la biodisponibilité des autres glucides et des lipides et ainsi ralentissent leur métabolisme.
- Les fibres insolubles (céréales, graines, légumes à feuilles) ont un rôle de régulateur du transit intestinal : elles gonflent au contact de l'eau stimulant ainsi le péristaltisme et la force de contraction colique. Elles possèdent un effet laxatif. Cette accélération permet également de réduire l'assimilation des autres nutriments.

1.1.2. Les lipides

Nous divisons les lipides en deux groupes : d'un côté, les lipides simples avec les stérols, phytostérols, triglycérides et acides gras ; de l'autre, les lipides complexes avec les phospholipides et les glycolipides.

- Le cholestérol (79) :

Le cholestérol est un lipide de la famille des stérols rencontré uniquement dans le règne animal. La principale origine est la biosynthèse endogène essentiellement hépatique (environ 50 %). L'apport alimentaire limite cette biosynthèse mais lorsque la consommation devient excessive cette régulation est souvent dérangée. L'apport exogène ne devrait donc pas dépasser plus d'un quart des besoins. Les aliments riches en cholestérol (œuf, beurre, charcuterie, fromage) sont à consommer avec modération.

- Les phytostérols (79) :

Contrairement aux stérols, les phytostérols sont, quant à eux, rencontrés dans le règne végétal (huiles, céréales, légumes secs). Ils ont la capacité de diminuer l'assimilation du cholestérol alimentaire. Ainsi, l'enrichissement en phytostérol des huiles et margarines permet d'abaisser le taux de cholestérol circulant dans le sang ou cholestérolémie. En effet, la consommation régulière de 2 à 3 g de phytostérol par jour réduirait la cholestérolémie de 10 à 15 %.

- Les triglycérides (79) :

Un triglycéride est constitué d'une molécule de glycérol estérifiée par trois molécules d'acides gras. Les sources sont à la fois exogènes par l'apport alimentaire et endogènes via la biosynthèse hépatique et intestinale.

- Les acides gras (AG) (79,83) :

L'acide gras est l'unité de base des lipides. Il en existe de plusieurs types que nous différencions selon la présence ou non d'une ou plusieurs double(s) liaison(s), leur position au niveau de la chaîne carbonée et la longueur de celle-ci.

Les acides gras sans double liaison sont appelés acides gras saturés ; tous ses carbones sont saturés en hydrogènes. Les acides gras présentant des doubles liaisons sont nommés acides gras insaturés (monoinsaturés lorsqu'il n'y en a qu'une seule, polyinsaturés s'il y en a plus d'une). Ces derniers sont classés en différents sous-groupes (oméga ou n- 3, 6, 7 et 9) selon la position de la première double liaison au niveau de la chaîne en partant de l'extrémité CH₃. Parmi les acides gras poly-insaturés, il en existe deux qui sont dits « essentiels ». Ils doivent nécessairement être apportés par l'alimentation car ils ne peuvent être synthétisés. Il s'agit de l'acide linoléique et de l'acide α-linolénique.

Le tableau 8 ci-dessous, donne le nom et les sources alimentaires des acides gras.

AG saturés		Acide laurique (C12 :0) Acide myristique (C14 :0) Acide palmitique (C16 :0) Acide stéarique (C18 :0)	Biscuits, pâtisseries, charcuterie, viandes, produits laitiers gras Huiles de palme, coprah
AG monoinsaturés	Oméga 9	Acide oléique (C18 :1 n-9)	Huiles de colza, arachide
AG polyinsaturés	Oméga 6	Acide linoléique (C18 :2 n-6) Acide γ-linolénique (C18 :3 n-6) Acide arachidonique (C20 :4 n-6)	Amandes, noix, germe de blé Huiles de tournesol, pépin de raisin, maïs, soja, noix
	Oméga 3	Acide α-linolénique (C18 :3 n-3) Acide eicosapentaénoïque (C20 :5 n-3) Acide docosahexaénoïque (C22 :6 n-3)	Poissons gras (sardine, thon, hareng, saumon, maquereau) Huiles de lin, chanvre, colza, soja, noix

Tableau 8 - Classification et sources des acides gras

Remarque :

Les acides gras présents dans l'alimentation de manière naturelle se trouvent dans la configuration « cis ». Or, il est possible de les trouver dans une autre configuration appelée « trans » par transformation industrielle notamment (79). Les industries de l'agroalimentaire ont créé ces acides gras « trans » dans le but de les rendre plus stables et plus faciles à utiliser. Ils sont retrouvés dans les soupes en conserve, les pâtisseries, les biscuits, les pâtes à tarte, les margarines, les pâtes à tartiner, etc... Cependant, ils ont des effets délétères pour le système cardiovasculaire : ils augmentent le taux de LDL-cholestérol et favorisent ainsi la formation des plaques d'athérome. En France, les normes industrielles tendent à faire diminuer leur concentration. De ce fait, leur consommation reste mineure par rapport à l'apport d'acide gras saturé qui sont eux aussi pro-athérogènes.

- Les lipides complexes (79) :

Parmi les lipides complexes, nous retrouvons les phospholipides constituant la bicouche lipidique des membranes cellulaires et les glycolipides qui ont une fonction de récepteur membranaire. Il s'agit de molécules composées d'une partie lipidique associée à une partie non lipidique comme l'acide phosphorique, des glucides, etc...

- Rôles des lipides :

Les lipides ont un rôle énergétique important. C'est le nutriment le plus énergétique (1 g de lipide = 9 kcal). Le tissu adipeux constitue la plus grande réserve énergétique de l'organisme (79,83). Il représente la majeure partie de la masse grasse corporelle. Les lipides y sont stockés sous forme de triglycérides essentiellement. Hormis son rôle de réserve, le tissu adipeux possède également un rôle d'isolant thermique. C'est grâce à lui que l'humain est homéotherme, c'est-à-dire que sa température corporelle reste fixe quel que soit les variations thermiques extérieures. Enfin, la troisième fonction du tissu adipeux est sa fonction endocrine : il produit et sécrète plusieurs hormones dont la leptine qui joue un rôle dans la satiété. Des variations trop importantes de la masse grasse engendrent des troubles hormonaux tels que des infertilités, une insulino-résistance, etc...

De plus, les lipides possèdent un rôle structural important (79,83). Ils participent à l'intégrité et à la rigidité cellulaire ainsi qu'aux échanges avec le milieu extracellulaire. Ils permettent également le transport des vitamines liposolubles (A, D, E et K). De surcroît, ils sont des précurseurs essentiels d'autres molécules tels que les hormones stéroïdes, les prostaglandines, les acides biliaires, etc...

Enfin, les lipides participent à la genèse de nombreuses maladies (79). La consommation excessive d'acides gras saturés, pro-athérogènes, augmente le risque de maladies cardiovasculaires et thrombo-emboliques. Néanmoins, une alimentation riche en oméga 3 et oméga 9 permet de réduire ce risque : ils limitent la formation de la plaque d'athérome. Ces derniers apportent également une protection dans d'autres pathologies comme les cancers et les maladies inflammatoires.

1.1.3. Les protéines

Les protéines sont constituées d'un enchaînement d'acides aminés qui sont l'unité de base. Certaines protéines possèdent une partie non protéique : ce sont des hétéroprotéines. Il peut s'agir de lipides (lipoprotéines), de glucides (glycoprotéines), d'acides nucléiques (nucléoprotéines), etc... (79)

Certains acides aminés sont dits « essentiels ». Ils sont au nombre de huit. Ils doivent obligatoirement être apportés par l'alimentation car ils ne peuvent être synthétisés par l'organisme.

- Rôles des protéines (79,84) :

Les protéines possèdent un rôle énergétique minime (1 g de protéine = 4 kcal) mais ont surtout des fonctions biologiques fondamentales. Nous différencions plusieurs sortes de protéines aux fonctions différentes :

- Les protéines de structure participent à la constitution des membranes et organites cellulaires. Elles permettent également le renouvellement des tissus (peau, phanères, etc...).
- Les protéines de la motricité permettent la contraction musculaire.
- Les protéines régulatrices possèdent un rôle enzymatique, hormonal, immunitaire, de transport, de messenger, etc...

- Les sources alimentaires (79,84) :

Il existe deux sources de protéines dans l'alimentation : animales et végétales. Les protéines animales sont retrouvées dans les viandes, la charcuterie, les poissons, les œufs, le lait et les produits laitiers. Les protéines végétales sont présentes dans les céréales (blé, riz, maïs, seigle), les légumineuses (lentilles, haricots, pois, fèves, soja), les graines oléagineuses (arachide, noix, amande, cacahuète), les tubercules et racines (pommes de terre, betteraves, carottes...).

Les protéines animales ont une meilleure valeur nutritionnelle car composées de tous les acides aminés possibles. La composition des protéines végétales manque parfois de certains acides aminés essentiels, notamment la lysine dans les céréales, la cystéine et la méthionine dans les légumineuses. Une association de plusieurs sources permet de couvrir les besoins journaliers en protéines. Or, une alimentation uniquement végétale engendre des carences en micronutriments qui sont, par ailleurs, présents dans les produits animaliers. De plus, les protéines animales ont une digestibilité plus importante (degré d'assimilation entre 94 à 98 % contre 75 % pour les protéines végétales). En effet, les fibres végétales diminuent l'absorption des protéines. Néanmoins, la consommation excessive des produits animaliers riches en AG saturés doit être prise en compte. Ainsi, les viandes blanches, le poisson et les œufs doivent être préférés aux viandes rouges.

1.1.4. Les micronutriments

Les micronutriments regroupent les vitamines, les minéraux et les oligo-éléments. Les besoins sont plus faibles comparés aux macronutriments précédemment vus mais leur rôle est tout aussi indispensable au bon fonctionnement de l'organisme. Ils participent à de nombreux processus métaboliques (79). L'organisme est incapable de les synthétiser, excepté les vitamines D et K, c'est pour cela que l'apport alimentaire est primordial. Une alimentation équilibrée et variée permet de couvrir largement les besoins organiques.

Les vitamines sont des substances qui n'ont aucune valeur énergétique. Nous les divisons en deux groupes distincts : les vitamines hydrosolubles (B et C) et les vitamines liposolubles (A, D, E et K) (85).

Les minéraux rassemblent le calcium, le sodium, le potassium, le magnésium, le chlore, le soufre et le phosphore. Les besoins quotidiens s'élèvent à quelques dizaines de milligrammes (mg) (79).

Le cuivre, le zinc, le fluor, l'iode, le manganèse et le sélénium entrent dans le groupe des oligo-éléments (79). Les besoins journaliers sont de l'ordre du microgramme (μg). Le fer possède une position intermédiaire.

1.2. Alimentation équilibrée

1.2.1. Les recommandations énergétiques

Les besoins énergétiques d'un individu correspondent à la quantité d'énergie nécessaire pour permettre et maintenir les fonctions physiologiques de l'organisme ainsi que pour faire face aux périodes incontournables de la vie comme la croissance, la grossesse, l'allaitement, la vieillesse, etc... (86). L'apport énergétique conseillé correspond en moyenne à 2 200 kcal/j chez la femme et à 2 700 kcal/j chez l'homme (82,87).

1.2.2. Les besoins nutritionnels

Nous allons détailler ici les besoins des différents nutriments nécessaires chez l'adulte (82,87).

Premièrement, en ce qui concerne les glucides, ils doivent représenter au moins la moitié des calories amenées au quotidien par l'alimentation, soit environ 50 à 55 % des apports énergétiques totaux (AET) (79). Ce taux est rarement atteint en France, il est plutôt de l'ordre de 40 à 45 % des AET ; la consommation de lipides est trop importante aux dépens de la ration glucidique.

Parmi cet apport glucidique, près de 40 à 45 % des AET devraient provenir des glucides à IG bas (79). Seulement 10 % des AET devraient provenir des aliments et produits à IG élevé, ce qui est rarement le cas surtout chez les adolescents. L'ANSES (Agence nationale de sécurité de l'alimentation, de l'environnement et du travail) recommande de ne pas consommer plus de 100 g de sucres par jour, en dehors du lactose et du galactose retrouvés dans le lait et les produits laitiers. Elle recommande également de ne pas boire plus d'une boisson sucrée par jour. D'autre part, la consommation de produits riches en saccharose doit être limitée, en particulier chez les enfants. Ces produits renferment des matières grasses néfastes pour la santé. Les glucides retrouvés dans les aliments riches en minéraux et vitamines et pauvres en matières grasses comme les céréales, les féculents, les fruits et légumes sont à privilégier (88).

Pour ce qui est des fibres alimentaires, un apport de 30 à 45 g/j suffit pour réguler le transit intestinal (79). Pour être plus précis, il s'agit d'au moins 25 g/j chez la femme et d'au moins 38 g/j chez l'homme. La majorité doit être issue des céréales. En effet, deux tiers des apports devrait être sous forme de fibres insolubles, et le tiers restant sous forme de fibres solubles. L'ANSES recommande de manger au moins cinq fruits et légumes par jour pour un apport conséquent en fibres, minéraux et vitamines.

Deuxièmement, les besoins en protéines pour un adulte sain de moins de 60 ans s'élèvent à 0,83 g/kg/j (79). Les besoins sont plus élevés chez la personne âgée (1 g/kg/j), les enfants (2 g/kg/j), les adolescents (1,2 g/kg/j), les femmes enceintes et allaitantes (1,2 g/kg/j). Les protéines sont indispensables pour la croissance cellulaire. En termes d'apport nutritionnel conseillé, les protéines représentent environ 10 à 20 % des AET (79). Les sources sont à varier selon les goûts. Un rapport, entre la consommation de protéines animales et végétales, égal à un est à prioriser (84).

Enfin, l'apport lipidique représente la dernière partie des AET, environ 35-40 %, avec moins de 25 % d'acides gras saturés, plus de 60 % d'acides gras monoinsaturés et plus de 15 % d'acides gras polyinsaturés (79). Cela correspond à un apport suffisant en graisses permettant de couvrir les besoins en acides gras essentiels tout en prenant en compte les risques et la protection envers les pathologies cardiovasculaires. Pour les acides gras polyinsaturés, un rapport de quatre parts d'oméga 6 pour une part d'oméga 3 est à respecter (89).

Pour faire un bilan, une alimentation équilibrée qui couvre tous les besoins de la journée équivaut à un apport de 250 à 300 g de glucides, 45 à 60 g de protéines et 70 g de lipides, à répartir sur les différents repas de la journée. Les proportions doivent rester stables d'un jour à l'autre. Chez un adulte, le petit-déjeuner devrait couvrir 20 à 25 % des AET, le déjeuner environ 40 % et le dîner 35 à 40 % (80).

1.2.3. Comment faire en pratique ?

Nous divisons les aliments en cinq catégories : viande/poisson/œuf, fruits et légumes, lait et produits laitiers, féculents et produits céréaliers, matières grasses.

Une alimentation variée et diversifiée est considérée comme le meilleur moyen de fournir à l'organisme tous les nutriments dont il a besoin, tant en macronutriments qu'en micronutriments. Diversifier signifie consommer des aliments de toutes les catégories chaque jour. Varier désigne manger différents aliments d'une même catégorie d'un jour à l'autre. Aucun aliment ne dispose de tous les nutriments indispensables à la vie, c'est pour cela qu'il est essentiel de manger de tout. Ce type d'alimentation permet également de limiter la consommation excessive de certains aliments nocifs pour la santé (82,87).

Concrètement pour un repas, il convient de consommer :

- Environ 100 g de viande ou poisson ou deux œufs. Pour les personnes qui ne consomment pas de produits d'origine animale, cela peut être remplacé par un mélange de légumineuses et de céréales. Cette catégorie d'aliments peut être présente dans un ou deux repas journaliers. La consommation de poisson ne doit pas excéder deux prises par semaine, en variant entre poisson gras et poisson maigre.
- 100 à 200 g de féculents. Les féculents sont à consommer à chacun des trois repas de la journée. Les aliments de la famille de l'amidon doivent représenter un quart des apports quotidiens dont la moitié issue du pain et l'autre moitié des féculents ou légumineuses.
- 120 g de légumes. Il est adéquat de consommer trois portions de légumes chaque jour dont au moins une portion de légumes crues. Environ un quart de la ration doit correspondre à la consommation de fruits et légumes.
- 120 g fruits. Il convient de consommer au moins deux portions de fruits chaque jour.
- 200 ml de lait ou 150 g de yaourt ou 200 g de fromage frais ou 30-60 g de fromage. Le fromage peut être pris au maximum une fois par jour. Il faut varier entre les différents produits laitiers dans la journée. La consommation de deux produits laitiers par jour suffit.
- 1 à 2 cuillères à café d'huile végétale.
- 10 g de beurre maximum.
- 20 g de noix par jour (environ une poignée) ou un autre fruit oléagineux selon les préférences.
- De l'eau à volonté, au moins 1,5 litres par jour à boire pendant et entre les repas. La boisson peut être prise sous forme d'eau pure ou alors sous forme de thé ou de tisanes peu sucrés. Les boissons sucrées et les sodas doivent être exceptionnels. L'alcool est à consommer avec modération, pas plus de deux verres par jour et pas tous les jours.

La figure 16 représente un « bateau alimentaire ». Le bateau est une nouvelle façon de présenter les différentes proportions d'aliments de la ration alimentaire. Elle est plus adaptée et plus parlante que la pyramide alimentaire. Le bateau est basé sur les recommandations nutritionnelles officielles pour arriver à une alimentation équilibrée (82,87).

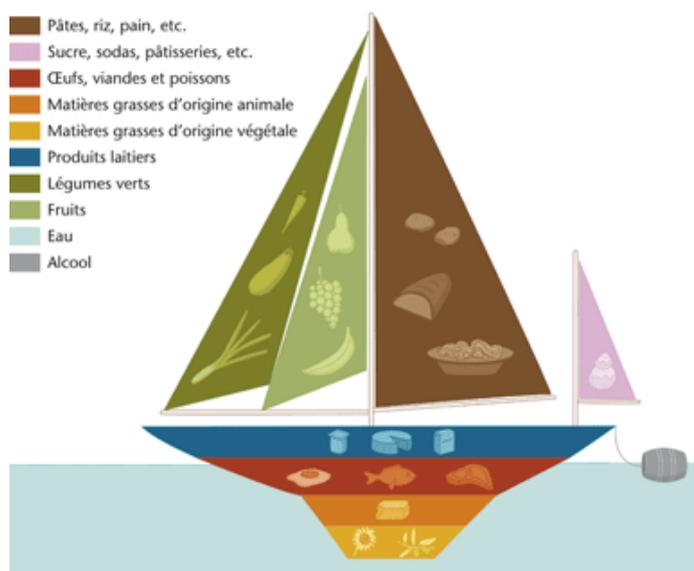


Figure 16 - Le bateau alimentaire
Source : vidal.fr

1.3. Nutrition et diabète

De nos jours, il n'existe plus de régime préconisé chez le patient diabétique. Il s'agit plutôt d'une alimentation équilibrée comme pour la population générale mais en contrôlant la quantité de glucides apportés à chaque repas pour limiter les variations trop importantes de la glycémie. La régularité des apports glucidiques au cours de la journée mais également d'un jour à l'autre est capital chez le patient diabétique. Elle assure la stabilité pondérale, l'équilibre des glycémies et réduit les complications au long cours. Le patient est dirigé vers une alimentation riche et diversifiée, sans interdit, qui facilite le contrôle glycémique, au même titre que le traitement médicamenteux et la pratique d'une activité physique.

Le principal objectif de la diététique diabétique est de diminuer ou au mieux d'éviter les fluctuations extrêmes de glycémies, que ce soit dans le sens de l'hyperglycémie ou de l'hypoglycémie (90–92). L'éducation nutritionnelle est vraiment capitale dans le cadre du diabète. Le patient doit prendre connaissance des valeurs nutritionnelles des aliments pour pouvoir ensuite adapter son alimentation à ses glycémies, à son activité physique et à son traitement.

Les glucides sont indispensables lors d'un repas. Il ne faut pas les bannir. Aucune restriction glucidique n'est recommandée, il s'agit simplement de limiter les produits très sucrés comme les pâtisseries, les viennoiseries, les sodas, les bonbons, etc.... Le fait de restreindre l'apport glucidique crée des frustrations et oriente le patient vers une alimentation plus grasse avec des produits riches en acides gras saturés. La prise de poids est responsable de la majoration de l'insulinorésistance et du risque de dyslipidémie qui est un facteur de maladie cardiovasculaire important (79).

Il est primordial de répartir l'apport glucidique entre les trois principaux repas. La quantité totale de glucides est calculé selon le sexe, l'âge, la corpulence et le niveau d'activité physique du patient. Il est préférable de privilégier les glucides à IG bas, notamment les légumineuses et les produits céréaliers, qui font monter la glycémie progressivement et n'engendrent pas de pics d'hyperglycémie postprandial. Les glucides doivent toujours être pris pendant un repas, toujours associés à d'autres nutriments. L'association de tous les nutriments permet de restreindre les pics hyperglycémiques postprandiaux (79).

1.4. Alimentation chez la femme enceinte

1.4.1. La prise de poids

La prise de poids est essentielle lors de la grossesse. Elle est de 9 à 15 kg environ chez la femme de corpulence normale avant la grossesse (IMC normal entre 19 et 25 kg/m²). La prise de poids recommandée pendant la gestation, détaillée dans le tableau 9, est inversement proportionnelle à l'IMC de la femme. Une femme en surpoids ou en situation d'obésité doit prendre moins de poids

qu'une femme de faible IMC. Une prise de poids excessive majore les risques de macrosomie fœtale, de césarienne et de complications au moment de l'accouchement. Le poids est relevé à chaque consultation médicale pour pouvoir ajuster le régime alimentaire et la pratique physique (79,86).

IMC en kg/m ²	Prise de poids moyen sur neuf mois
≤ 19,8	12,5 à 18 kg
19,8 < IMC < 26	11,5 à 16 kg
26 < IMC < 29	7 à 11,5 kg
≥ 29	6 à 10 kg

Tableau 9 - Prise de poids recommandée selon l'IMC pré-conceptionnel
Source : Nutrition : principes et conseils (CHEVALLIER L.)

Effectivement, des études ont mis en évidence que les cas de macrosomies étaient plus fréquents chez les enfants nés de mères diabétiques avant la grossesse et dont le gain de poids pendant la grossesse était excessif (49). Une prise de poids supérieure aux recommandations chez des femmes DT2 en surcharge pondérale amplifie le risque de macrosomie à la naissance mais également le risque de césarienne et de complications néonatales. Il est important de respecter une prise de poids comprise dans les intervalles recommandés selon son IMC pré-gestationnel.

De plus, la prise de poids varie selon le stade de la grossesse. Lors du premier trimestre, elle se fait par une augmentation du tissu adipeux qui sert de réserve énergétique pendant le reste de la gestation. Lors des quatre derniers mois, la prise est plus conséquente du fait de la croissance fœtale importante.

1.4.2. Les besoins en macronutriments

Les besoins énergétiques chez la femme enceinte sont légèrement augmentés surtout pendant le troisième trimestre de grossesse. Par rapport à la femme adulte, hors grossesse, les besoins sont augmentés de 150 kcal/j lors du premier trimestre et de 250 à 300 kcal/j lors des deux autres trimestres. Donc, l'apport calorique chez la femme enceinte, diabétique ou non, est de l'ordre de 25 à 35 kcal/kg/j. Cela équivaut à environ 2 300 kcal/j chez la femme de corpulence moyenne. Cependant, cette hausse est souvent compensée par une baisse de l'activité physique, la femme enceinte n'a alors pas besoin de manger plus que d'habitude. L'apport calorique est fixé individuellement en fonction de l'IMC pré-conceptionnel, la prise de poids pendant la grossesse et les habitudes alimentaires. Il est important que les apports puissent subvenir aux besoins à la fois de la mère et du fœtus. La dénutrition de la femme enceinte majore les risques de prématurité et de faible poids du nouveau-né à la naissance. Tout régime est alors à exclure. Les apports énergétiques quotidiens ne doivent pas descendre en dessous de 1 600 kcal (79,82,86).

En cas d'obésité, une restriction de l'apport calorique est conseillée à 25 kcal/kg/j. Cette restriction permet de stabiliser la glycémie et de limiter la prise de poids. D'après Knopp et *al.*, une réduction des

apports de 50 % permet un meilleur contrôle glycémique mais engendre une cétonurie. En effet, un apport quotidien inférieur à 1 500 kcal provoque la production de corps cétoniques chez la mère qui sont délétères pour le développement cérébral du fœtus. Une étude a mis en évidence le lien entre la production de corps cétoniques et un déficit du développement mental chez les enfants de 5 ans. Une restriction calorique de 30 % permet d'éviter le phénomène de cétogenèse. La recherche de corps cétoniques dans le plasma ou les urines peut permettre d'évaluer si les apports caloriques sont excessivement restreints chez certaines femmes (93).

Au niveau des différents macronutriments, les besoins en protéines sont légèrement majorés à 1 voire 1,1 g/kg/j. Cela correspond à 15 % des AET et ne doivent pas dépasser 20 %. Les besoins augmentent surtout lors du dernier trimestre, la femme enceinte doit consommer au moins 70 g de protéines environ chaque jour. Les lipides représentent 35 à 40 % des AET, le reste provenant des glucides (39).

1.4.3. Les besoins en micronutriments

Les besoins en micronutriments sont légèrement augmentés lors de la grossesse mais cette augmentation est compensée par une meilleure absorption intestinale des vitamines et minéraux. En général, une alimentation diversifiée suffit à couvrir ces besoins. Le tableau 10 résume les besoins augmentés en certains micronutriments durant la grossesse ainsi que leurs sources.

Micronutriments	Rôles au niveau fœtal	Sources
Acide folique ou vitamine B9	Développement cérébral	Epinards, cresson, mâche, pois chiches, betteraves rouges, melon, noix, châtaignes
Fer	Développement du placenta et transport d'oxygène vers le fœtus	Viande rouge (< 500 g /semaine), volaille, poisson, légumes secs, fruits oléagineux
Calcium	Croissance et solidité des os et des dents	Lait et produits laitiers, fruits oléagineux, eaux riches en calcium (Hépar, Courmayeur, Contrex)
Vitamine D	Développement squelettique	Exposition solaire (10 à 15 min /jour), poissons gras (saumon, hareng, sardine, maquereau), produits laitiers enrichis
Iode	Développement cérébral	Produits marins (moules, crustacés, cabillaud, maquereau), lait et produits laitiers, jaune d'œuf, sel iodé.

Tableau 10 - Besoins particuliers en micronutriments durant la grossesse et leurs sources

1.5. Activité physique

Un moyen efficace pour réduire l'insulinorésistance est la pratique d'une activité physique régulière. L'activité physique permet également de diminuer l'excès pondéral, s'il est présent. La perte de poids a un effet favorable sur l'insulinorésistance et par conséquent sur l'équilibre du diabète (79).

1.5.1. Chez la femme diabétique

La pratique d'un exercice physique dans le cadre du diabète permet d'améliorer la sensibilité à l'insuline des cellules cibles donc de réduire l'insulinorésistance pour un meilleur contrôle glycémique. Elle aide également au maintien d'un poids stable et a une bonne influence sur la santé cardiovasculaire et le bien-être général.

Une activité physique est à pratiquer de façon régulière, plusieurs fois par semaine. Une surveillance renforcée de la glycémie reste indispensable avant, pendant et après l'effort. Les hypoglycémies peuvent apparaître bien après l'activité physique, pendant la nuit ou même le lendemain.

Bien sûr, l'activité physique est à adapter aux capacités physiques de l'individu et aux caractéristiques de la pathologie. Le programme doit être personnalisé à chaque patiente. Le diabète de type 1 lorsqu'il est mal maîtrisé, en particulier en présence d'une rétinopathie proliférante ou d'une plaie du pied, fait partie des contre-indications à la pratique sportive, de même qu'une HTA non contrôlée. Ces atteintes doivent être corrigées avant la pratique d'une activité physique (94,95).

1.5.2. Chez la femme enceinte

Avant de commencer tout exercice physique pendant la grossesse, il est impératif de consulter son médecin pour avoir son accord. En dehors des contre-indications médicales et/ou obstétricales, il est conseillé aux femmes enceintes, en particulier à celles présentant des facteurs de risque de diabète gestationnel (tel que la surcharge pondérale, les antécédents personnels ou familiaux de diabète), de pratiquer une activité physique régulière, adaptée à la situation physiologique de la grossesse.

Tous les exercices physiques ne peuvent être pratiqués durant la grossesse. Ils doivent être adaptés. Sont préconisés : la marche, le vélo d'appartement, la gymnastique douce, le yoga, la natation, l'aquagym... Les activités à risque de chute (ski, vélo, skate...) ou de chocs (sports de combat, surf...) ou de déplacements brusques (équitation, jogging, athlétisme...) sont à éviter. La plongée sous-marine et les sports en altitude sont interdits.

Il est également important de bien rappeler à la femme enceinte de repérer les signes indiquant la nécessité d'un examen médical. A la suite d'un exercice physique, l'apparition de contractions, d'une douleur abdominale ou pelvienne inhabituelle, de saignements ou de vertiges, doivent diriger la femme enceinte vers une consultation (96).

En ce qui concerne la pratique, il est préférable de privilégier la régularité plutôt que l'intensité de l'activité. Une activité physique d'intensité modérée exercée trois à cinq fois par semaine sur des périodes courtes de 30 à 40 minutes est conseillée. Pendant l'effort, il est recommandé de faire des pauses de récupération toutes les 10 à 15 minutes. C'est aussi l'occasion de bien s'hydrater.

2. L'autosurveillance glycémique

Le principal objectif de la prise en charge thérapeutique de tout type de diabète est d'obtenir l'équilibre glycémique et de le maintenir au cours du temps. Il permet de prévenir et de minimiser aussi bien les complications aiguës que les complications chroniques.

Pour ce faire, deux moyens sont utilisés : l'autosurveillance glycémique et la mesure du taux d'HbA1c que nous évoquerons plus tard (97). L'autosurveillance glycémique permet de visualiser la glycémie à un moment donné de la journée. Elle est le meilleur moyen de suivre les effets de l'alimentation, de l'exercice physique et de la thérapeutique sur la glycémie. Ainsi, elle permet d'agir rapidement pour faire revenir la glycémie dans l'intervalle cible (98).

2.1. Principe

L'autosurveillance glycémique consiste à mesurer la glycémie capillaire (ou taux de sucre dans le sang) par le patient lui-même à l'aide du matériel adapté. Avec ce système, il est possible de contrôler la glycémie à tout moment de la journée. Il a pour but de suivre l'évolution des glycémies et donc l'équilibre du diabète et de prévenir les hypoglycémies ou hyperglycémies graves.

Les avantages de cette démarche sont multiples. D'une part, elle permet de voir l'efficacité du traitement sur les variations de la glycémie et d'ajuster au mieux la thérapeutique mise en place. D'autre part, elle donne de l'autonomie au patient, elle le rend acteur dans son parcours de santé. Le patient gère son diabète et sa prise en charge lui-même avec l'accord et l'aide des professionnels de santé. Pour cela, l'éducation thérapeutique du patient est primordiale, aussi bien pour la technicité que pour la conduite à tenir selon les résultats affichés (99,100).

L'autosurveillance glycémique est indiquée dans le diabète de type 1, le diabète de type 2 sous certaines conditions et le diabète gestationnel. Elle est indispensable à l'insulinothérapie : elle est systématiquement mise en place si un traitement par insuline est entrepris dans n'importe quel type de diabète. Dans ce cas-là, l'autosurveillance est pluriquotidienne avec au moins quatre mesures par jour chez le patient DT1 (une le matin à jeun et une deux heures après chaque repas). Elle permet d'adapter les doses d'insuline plus finement. Chez le patient DT2, la fréquence et le moment des mesures va dépendre de l'insuline utilisée et du nombre d'injections effectuées dans la journée. Si le patient est traité uniquement par une insuline lente, une glycémie le matin à jeun suffit ; alors que pour le traitement par insuline rapide plusieurs fois par jour, deux à quatre mesures sont préconisées (22,97).

En 2007, la HAS a édité un récapitulatif des indications et des modalités de l'autosurveillance glycémique selon le type de diabète (figure 17) (97).

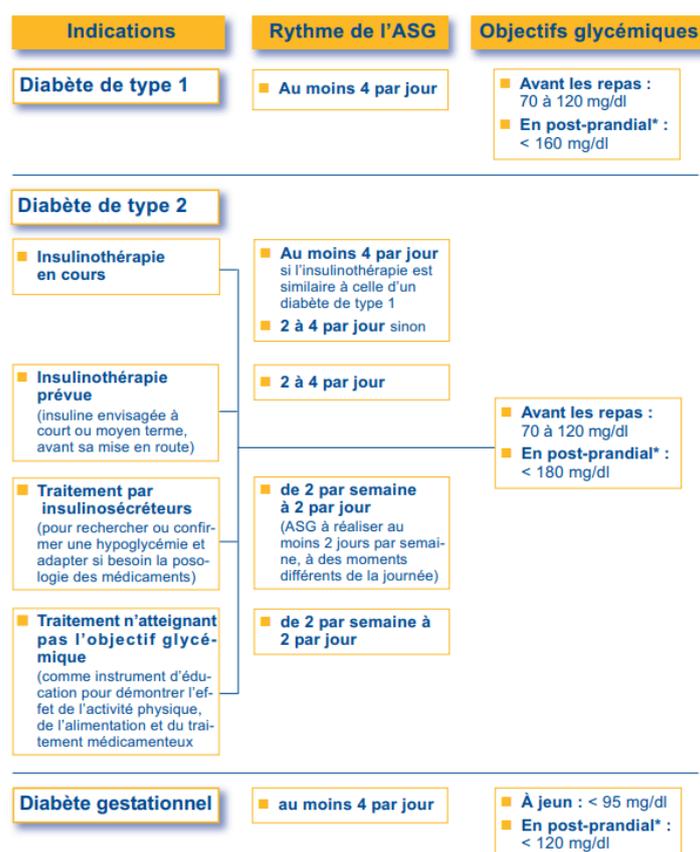


Figure 17 - Indications, modalités de mesure et objectifs glycémiques d'une ASG selon le type de diabète
Source : has-sante.fr

2.2. Les objectifs glycémiques

Le matin à jeun	0,90 – 1,20 g/L
Avant le repas	0,80 – 1,20 g/L
2 heures après le repas	1,20 – 1,80 g/L
Le soir au coucher	1,20 g/L
En milieu de nuit	> 0,80 g/L

Tableau 11 - Objectifs glycémiques chez un patient DT1 adulte
Source : Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques

Les objectifs glycémiques présentés dans le tableau 11 ci-dessus, varient selon le type, l'ancienneté, les complications du diabète et l'âge du patient. Ils doivent être personnalisés à chaque individu en prenant en compte l'équilibre glycémique, le risque d'hypoglycémies et la qualité de vie (42). Il est indispensable que le patient connaisse parfaitement les objectifs glycémiques recherchés et qu'il sache la conduite à tenir en cas d'hypoglycémie et d'hyperglycémie.

La mesure de la glycémie veineuse en laboratoire est très utile pour évaluer la qualité de l'autosurveillance glycémique (22).

2.3. Intérêt chez la femme enceinte

Donner des objectifs fixes à atteindre en ce qui concerne la glycémie mais également la prise de poids pendant la gestation, améliore l'adhésion des patientes à la prise en charge. L'autosurveillance glycémique permet entre autres d'améliorer la motivation à se soigner, de diminuer la durée d'hospitalisation et d'améliorer le pronostic fœto-maternel (101).

De manière générale, chez la femme enceinte atteinte de diabète avant la conception, une mesure de la glycémie est recommandée six fois par jour pour optimiser le traitement par insuline. Les mesures sont faites avant et après chacun des trois repas. Chez la femme présentant un diabète gestationnel, au moins quatre mesures quotidiennes sont conseillées avec une le matin à jeun et trois en post-prandial. La surveillance peut ensuite être moins régulière si la glycémie se stabilise avec la thérapeutique ; au contraire, elle sera plus soutenue en cas de traitement par insuline (101).

Le contrôle glycémique en période post-prandiale est un marqueur de l'intolérance glucidique. L'étude de Manderson et *al.* a mis en évidence l'avantage de la surveillance glycémique en période post-prandiale plutôt qu'en pré-prandial. Les patientes présentaient moins de risque de prééclampsie (3 % contre 21 %), les nouveau-nés présentaient moins d'adiposité mais surtout les contrôles post-prandiaux permettaient d'atteindre plus facilement les objectifs glycémiques fixés (55 % contre 30 %). De ce fait, le contrôle glycémique se fait préférentiellement en période post-prandiale (101).

Tel que présenté dans le tableau 12, les objectifs glycémiques sont plus stricts pendant la grossesse (39,58,102). Plus la glycémie est stable et proche des valeurs normales, plus la prévalence des complications fœto-maternelles est basse. La glycémie à jeun est reliée aux complications néonatales c'est-à-dire l'hypoglycémie, la détresse respiratoire, la prématurité, les traumatismes de naissance, etc... alors que la glycémie post-prandiale est reliée au risque de prééclampsie et de macrosomie (93).

Avant le repas	< 0,95 g/L
1 heures après le repas	< 1,40 g/L
2 heures après le repas	< 1,20 g/L

Tableau 12 - Objectifs glycémiques chez la femme enceinte diabétique

▪ Variations de l'hématocrite :

L'hématocrite correspond à la répartition des globules rouges dans la circulation sanguine. Il s'agit du volume occupé par les globules rouges par rapport au volume total du sang exprimé en pourcentage. De manière physiologique, il est compris entre 37 et 46 % chez la femme adulte saine (103).

Du fait d'une augmentation du volume plasmatique au cours de la grossesse, l'hématocrite est plus bas chez la femme enceinte. Or, un taux bas d'hématocrite peut engendrer une surestimation des résultats des glycémies les plus hautes mesurées par un lecteur. Une étude a mis en évidence une

diminution significative de l'hématocrite pendant la grossesse. En effet, il est en moyenne de 37 % au premier trimestre et de 34 % environ au deuxième et au troisième trimestre (101). Un peu moins de 5 % des femmes enceintes possèdent un taux inférieur à 30 % ; il concerne 2,8 % des femmes avec un diabète gestationnel lors du troisième trimestre. Donc, le taux reste au-dessus de 30 % au cours de la grossesse chez plus de 95 % des patientes. L'autosurveillance glycémique est probablement impactée chez une très faible proportion de femmes enceintes : moins de 3 % en cas de diabète gestationnel.

La récente étude de Kong et *al.*, visant à étudier et comparer la performance de différents lecteurs glycémiques par rapport aux glycémies veineuses, a confirmé, qu'au vu des résultats similaires, les glycémies capillaires ne sont pas influencées par les variations du taux d'hématocrite pendant la grossesse (104). La validité de la plupart des lecteurs de glycémie est établie pour un taux d'hématocrite compris entre 30 et 55 %.

3. L'insulinothérapie

3.1. Principe et objectifs

L'insulinothérapie consiste en l'injection sous-cutanée d'insuline plusieurs fois par jour pour remplacer le manque de sécrétion par le pancréas dysfonctionnel. Il s'agit d'un traitement hormonal de substitution. Le but est d'essayer de mimer au mieux la sécrétion physiologique de l'insuline humaine par un apport d'insuline exogène (31). Pour cela, plusieurs types d'insuline aux cinétiques bien précises sont utilisés.

L'objectif est de maîtriser la glycémie pour qu'elle se rapproche des valeurs normales. L'insulinothérapie permet d'améliorer le taux d'HbA1c, de retarder l'évolution des complications liées au diabète et d'en diminuer la gravité. Elle nécessite cependant un contrôle régulier et strict des glycémies par mesure capillaire plusieurs fois par jour pour pouvoir adapter les doses d'insuline au mieux. Ce traitement nécessite donc une éducation thérapeutique à la fois pour les injections mais aussi pour l'autosurveillance glycémique (31).

L'insulinothérapie est le traitement de référence chez la femme enceinte diabétique, chez le patient diabétique de type 1 et peut également être prescrite chez un patient diabétique de type 2 (42).

3.2. Structure de l'insuline

L'insuline est une hormone peptidique sécrétée par les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas. Elle est constituée de deux chaînes polypeptidiques A et B reliées par deux ponts disulfures inter-chaînes et un pont disulfure intra-chaîne A. 21 acides aminés composent la chaîne A, tandis que la chaîne B comporte 30 acides aminés (figure 18) (105).

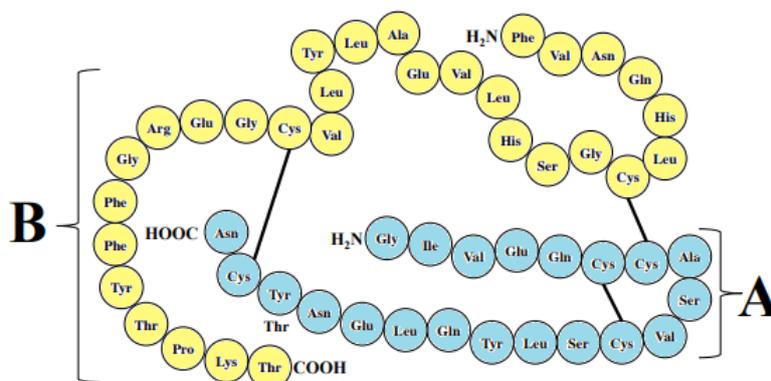


Figure 18 - Structure de l'insuline

Source : Contrôle hormonal du métabolisme glucidique (DE VERNEUIL H.)

L'insuline est codée par un gène situé sur le chromosome 11 permettant la traduction d'une protéine primaire : la pré-pro-insuline qui donne ensuite la pro-insuline. La pro-insuline est constituée de trois chaînes (A, B et C). L'insuline active est formée après l'action d'une peptidase spécifique qui coupe la chaîne C. Cette chaîne C, appelée peptide C, est le reflet de la sécrétion d'insuline dans le sang. En effet, la demi-vie de l'insuline étant très courte, le dosage du peptide C, ayant une demi-vie plus longue, permet d'apprécier l'insulinémie (106).

3.3. Mécanisme d'action de l'insuline (107)

L'insuline est sécrétée lors d'une élévation de la glycémie, selon l'état nutritionnel de l'individu et son niveau d'activité physique. Sa sécrétion est régulée par la glycémie.

Lorsque le glucose entre dans la cellule β pancréatique grâce à un transporteur de la famille des GLUT (GLUcose Transporter), il est métabolisé et produit de l'ATP. L'augmentation de la concentration en ATP dans la cellule bloque le canal potassique membranaire ATP-dépendant. Le potassium ne peut donc plus sortir de la cellule ce qui engendre une dépolarisation de la membrane cellulaire. Cette dépolarisation active ainsi le canal calcique voltage-dépendant. Le calcium entre dans la cellule et grâce

à ses propriétés contractiles provoque l'exocytose des vésicules remplies d'insuline (figure 19). L'insuline est sécrétée hors de la cellule et peut agir au niveau de ces cibles (107).

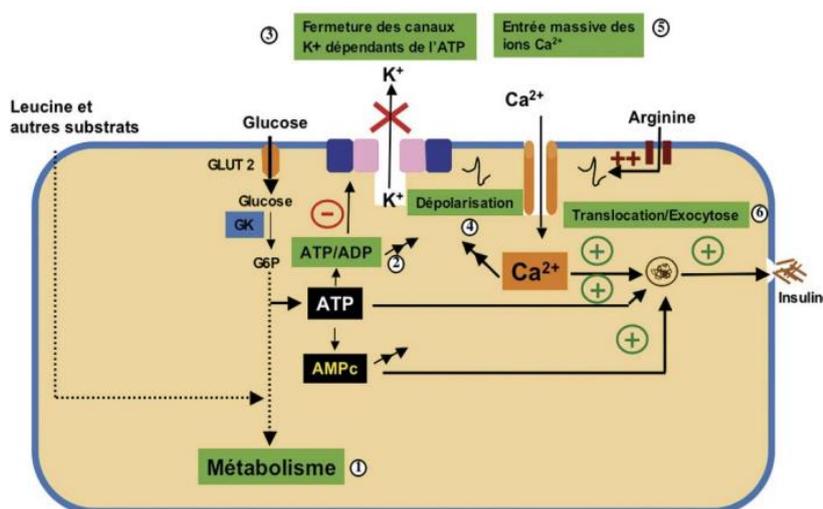


Figure 19 - Sécrétion d'insuline

Source : Production et sécrétion de l'insuline par les cellules β pancréatiques (MAGNAN C. et al.)

L'insuline se fixe au niveau du domaine extracellulaire de ses récepteur membranaires présents sur de nombreuses cellules de l'organisme. Il s'agit de récepteurs à activité tyrosine kinase, c'est-à-dire qu'ils peuvent activer d'autres protéines par phosphorylation. La stimulation du récepteur par autophosphorylation nécessite la fixation de deux molécules d'insuline. Une fois activé, le récepteur envoie un signal à l'intérieur de la cellule qui est transduit par des phosphorylations en chaîne de nombreuses protéines intracellulaires aboutissant finalement à l'activation du transporteur GLUT qui laisse entrer le glucose dans la cellule (figure 20). Le glucose est alors soit consommé par la cellule soit mis en réserve en fonction des besoins énergétiques de l'organisme (107).

Par conséquent, en absence d'insuline ou lors d'un défaut de son action, comme dans le cadre du diabète, le glucose ne rentre pas dans les cellules par défaut d'activation des transporteurs GLUT et reste dans la circulation sanguine ce qui met le patient en hyperglycémie.

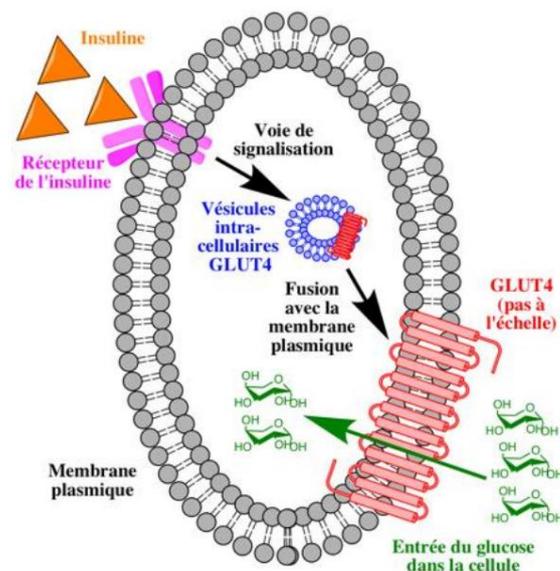


Figure 20 - Mécanisme d'action de l'insuline

Source : Spécialisation, intégration et coordination des différents métabolismes (DUFOURCQ P.)

3.4. Rôles de l'insuline

L'insuline participe à la régulation énergétique par action sur le métabolisme glucidique, lipidique et protéique dans le but de maintenir l'équilibre glycémique (108,109).

Premièrement, elle possède une action hypoglycémiante. C'est un rôle primordial : lorsque le taux de sucre augmente dans le sang, l'insuline contribue à faire pénétrer cet excès de sucre dans les cellules pour faire baisser la glycémie. Elle a une action pléiotrope, c'est-à-dire qu'elle agit sur différents organes du corps, sauf sur les cellules nerveuses. Ces trois principales cibles sont le foie, les muscles et le tissu adipeux. Aussi, elle inhibe la synthèse hépatique de glucose.

Deuxièmement, elle possède une action lipogénique. D'une part, elle inhibe la sécrétion d'acides gras et de glycérol dans le sang par inhibition de la lipolyse. D'autre part, elle inhibe la cétogenèse et favorise la synthèse lipidique dans le tissu adipeux.

Troisièmement, elle a une action anabolisante. L'insuline inhibe le catabolisme protéique et stimule la synthèse protéique.

Enfin, au niveau moléculaire, elle participe à la prolifération cellulaire par action sur la synthèse de l'ADN.

3.5. Différents types d'insuline et analogues

Historiquement, le traitement du diabète se faisait par injection d'insuline porcine extraite des urines de porc. Grâce au développement des biotechnologies dans les années 60-70, des analogues de l'insuline ont vu le jour ; il s'agit du premier biomédicament produit par l'homme en 1984 (110). Nous parlons de biothérapie substitutive, c'est-à-dire que l'injection de l'analogue permet de remplacer l'insuline déficiente et de rétablir le fonctionnement normal du pancréas défectueux.

Un analogue de l'insuline est produit par génie génétique, c'est-à-dire par manipulation et modification d'organismes vivants au niveau génétique (organismes génétiquement modifiés ou OGM) pour y intégrer les propriétés pharmacologiques voulues. Sa séquence en acides aminés est modifiée par rapport à l'insuline humaine physiologique, lui conférant de nouvelles propriétés pharmacocinétiques, tout en gardant une action identique. Les analogues de l'insuline vont ainsi avoir des délais d'action plus ou moins courts. La cinétique a été adaptée aux besoins physiologiques de l'organisme pour mimer au mieux la sécrétion d'insuline physiologique (106,110).

Il existe plusieurs types d'insulines qui vont être détaillés ci-dessous (21,22,106). La figure 21 schématise la cinétique d'action de chacune d'elle.

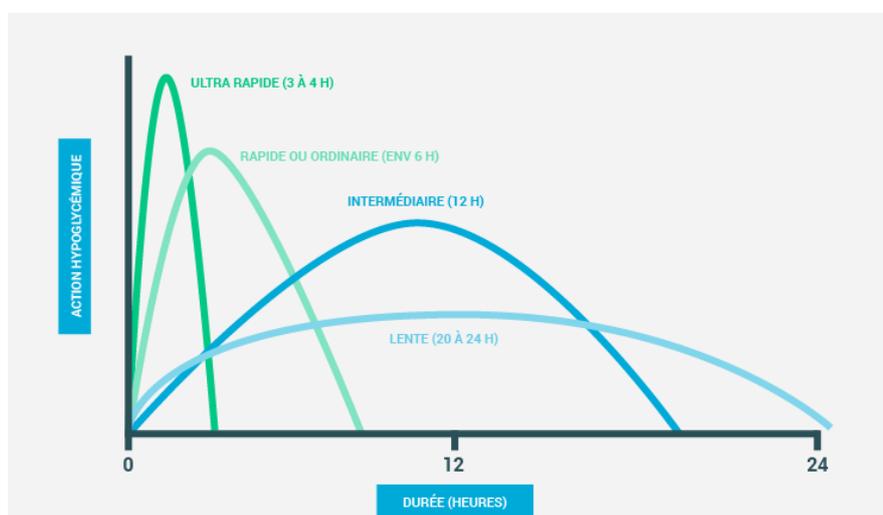


Figure 21 - Comparaison de la cinétique des différents types d'insulines
Source : ceed-diabete.org

3.5.1. Les insulines humaines recombinantes

Ce sont des insulines strictement identiques à l'insuline humaine physiologique. Ces insulines sont rapides avec un délai d'action d'environ 30 à 45 minutes après injection sous-cutanée. Le pic d'activité maximale est obtenu 2 à 3 heures après l'injection et leur action peut durer jusqu'à 8 heures (figure 22). Elles ne sont plus trop utilisées en France.

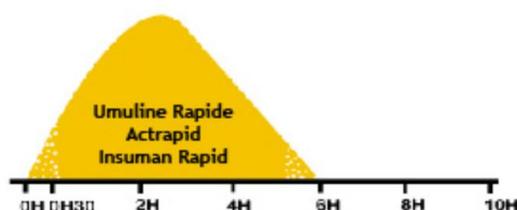


Figure 22 - Cinétique des insulines humaines recombinantes
Source : ajd-diabete.fr

3.5.2. Les analogues rapides de l'insuline

Ces analogues ont une action quasi-immédiate, comparée à l'insuline physiologique, et de courte durée. Le délai d'action est d'environ 15 minutes (plus courte pour le nouvel analogue FIASP® qui est donc un analogue ultra-rapide). Le pic plasmatique est précoce, obtenu en 30 à 90 minutes, et la durée totale de l'action est de l'ordre de 4 à 6 heures après injection (figure 23).

Ces analogues rapides et ultra-rapides sont utilisés avant chaque repas pour diminuer le pic hyperglycémique post-prandial. L'injection peut être faite juste avant le repas, ce qui améliore fortement le confort des patients. Une nette diminution des pics glycémiques post-prandiaux est observée ainsi qu'une baisse du risque d'hypoglycémie à distance des repas. C'est pour cela que ces analogues sont les plus utilisés de nos jours.

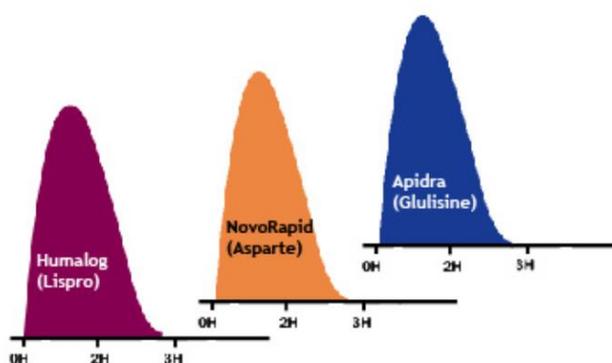


Figure 23 - Cinétique des analogues rapides de l'insuline
Source : ajd-diabete.fr

3.5.3. Les insulines humaines d'action prolongée

Ces insulines sont aussi appelées insulines NPH pour Neutral Protamine Hagedorn. En effet, la cinétique de ces insulines a été modifiée par l'ajout d'une protamine basique. Grâce à cet ajout, la résorption après l'injection et le passage dans le sang sont ralentis par la formation de cristaux qui

s'agrègent. La durée d'action ainsi obtenue est de 9 à 16 heures (figure 24). Ce sont des mélanges dits « isophanes », c'est-à-dire que le mélange possède six molécules d'insuline pour une seule protamine. Le problème de ces insulines isophanes est que leur durée d'action ne permet pas de couvrir les besoins quotidiens sur 24 heures. En effet, le patient se retrouve souvent en manque d'insuline au petit matin engendrant ainsi des hyperglycémies délétères à long terme. Chez certains patients diabétiques de type 1, cela impose donc deux injections le matin et le soir. De plus, elles provoquent un pic insulinique entre minuit et deux heures du matin après l'injection du soir augmentant le risque d'hypoglycémie pendant la nuit. Enfin, la variabilité de résorption est très importante. Ces insulines-là sont très rarement utilisées aujourd'hui à part lors d'une grossesse car elles ont prouvé leur innocuité sur le développement fœtal.

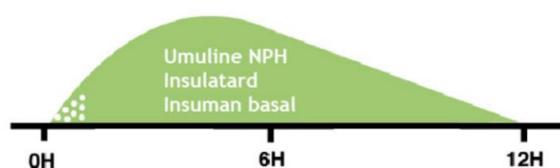


Figure 24 - Cinétique des insulines humaines d'action prolongée
Source : ajd-diabete.fr

3.5.4. Les analogues lents de l'insuline

Ces analogues possèdent une action de longue durée. Ils permettent d'avoir un taux constant d'insuline dans le corps tout au long de la journée. Ils restent actifs en moyenne 24 heures (figure 25). La nouvelle insuline Dégludec (TRESIBA®) a une durée d'action encore plus prolongée, jusqu'à 36 heures. L'insuline Détémir (LEVEMIR®), quant à elle, reste active un peu moins longtemps, environ 16 à 24 heures selon les individus. Elle ne convient donc pas à tous les patients car elle nécessite parfois deux injections quotidiennes pour couvrir les besoins en insuline sur 24 heures.

Ces analogues lents sont préférés aux insulines isophanes pour plusieurs raisons : ils ne provoquent pas de pic plasmatique en milieu de nuit donc moins de risque d'hypoglycémies, leur durée d'action est presque doublée, ainsi, une seule injection suffit pour couvrir la journée.

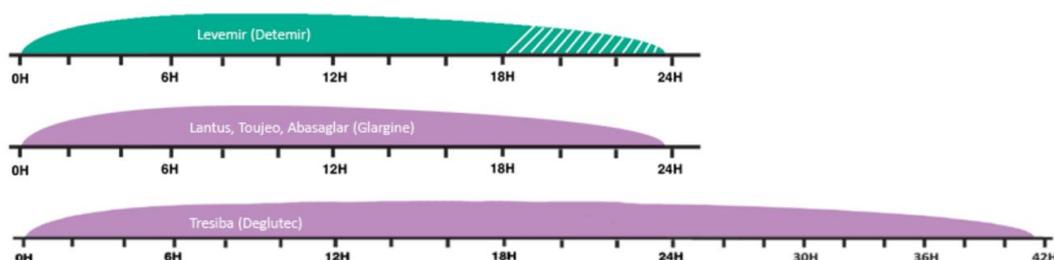


Figure 25 - Cinétique des analogues lents de l'insuline
Source : ajd-diabete.fr

3.5.5. Les prémélanges

Ce sont des mélanges d'insulines NPH avec des insulines rapides ou des analogues rapides. Elles combinent en une seule injection l'action de l'insuline rapide et de la lente permettant ainsi de diminuer le nombre d'injection à effectuer dans la journée. Le délai d'action dépend de l'insuline rapide utilisée (figure 26). Le pourcentage sur les noms commerciaux correspond à la part de forme rapide présente dans le mélange.

Ces insulines ne sont quasiment plus utilisées. Elles ne permettent pas d'adapter les doses d'insuline rapide selon les apports alimentaires de l'individu.

Analogue ultra-rapide
+ Insuline
intermédiaire

Insuline rapide
humaine + Insuline
intermédiaire



Figure 26 - Cinétique des insulines prémélanges
Source : Le diabète et ses défis alimentaires (HUBER S.)

Remarque :

Les insulines rapides et les analogues rapides et ultra-rapides peuvent être administrés par voie sous-cutanée mais également par voie intra-veineuse et intra-musculaire pour les cas d'urgence, ce qui n'est pas le cas avec les versions lentes qui existent uniquement en injection sous-cutanée. Les voies intra-veineuse et intra-musculaire ne sont utilisées qu'en milieu hospitalier.

3.5.6. Tableau récapitulatif

Le tableau 13 regroupe toutes les insulines actuellement commercialisées en France, avec leur nom commercial, les présentations disponibles, le délai et la durée d'action de chacune d'elle. En violet apparaissent les insulines indiquées chez la femme enceinte diabétique.

Cinétique	Molécule	Spécialités	Présentations	Délai d'action	Durée d'action
Analogues ultra-rapides	Insuline Aspartate	FIASP®	Flacon, cartouche, stylo	10-15 min	3-5 h
	Insuline Lispro	LYUMJEV®	Flacon, cartouche, stylo	15-35 min	3-5 h
Analogues rapides	Insuline Aspartate	NOVORAPID®	Flacon, cartouche, stylo	15-35 min	3-5 h
	Insuline Glulisine	APIDRA®	Flacon, cartouche, stylo	15-35 min	3-5 h
	Insuline Lispro	HUMALOG®	Flacon, cartouche, stylo	15-35 min	3-5 h
Insulines humaines recombinantes	Insuline rapide	UMULINE RAPIDE®	Flacon, cartouche	35-60 min	5-8 h
		INSUMAN RAPIDE®	Cartouche, stylo	35-60 min	5-8 h
		ACTRAPID®	Flacon, cartouche	35-60 min	5-8 h
Insulines intermédiaires	Insuline isophane	UMULINE NPH®	Flacon, cartouche	2-4 h	12-24 h
		INSULATARD NPH®	Flacon, cartouche, stylo	2-4 h	12-24 h
Analogues semi-lents	Insuline Détémir	LEVEMIR®	Cartouche, stylo	2-4 h	16-24 h
Analogues lents	Insuline Glargine	LANTUS® ABASAGLAR®	Flacon, cartouche, stylo	2-4 h	22-24 h
	Insuline Glargine	TOUJEO®	Stylo	2-4 h	36 h
	Insuline Dégludec	TRESIBA®	Cartouche, stylo	2-4 h	36h
Prémélanges	Insuline rapide 30 % + Insuline isophane	MIXTARD 30®	Flacon	30 min	24 h
		UMULINE PROFIL 30®	Flacon, cartouche, stylo	30 min	18-20 h
	Insuline Aspartate + Aspartate Protamine	NOVOMIX® (30, 50, 70)	Cartouche, stylo	15 min	24 h
	Insuline Lispro + Lispro Protamine	HUMALOG MIX® (25, 50)	Cartouche, stylo	15 min	15 h

Tableau 13 - Tableau récapitulatif des insulines utilisées actuellement en France

3.6. Schéma insulinique (22,106)

Il existe différents schémas insuliniques pour la prise en charge du diabète de type 1. Le schéma « basal-bolus » est le plus majoritairement employé (figure 27). Il correspond à de multiples injections d'insuline au cours de la journée, quatre à cinq fois par jour, selon le modèle le plus physiologique qu'il puisse exister. Pour cela deux types d'insulines sont utilisés :

- L'insuline dite « pour manger » : il s'agit d'une insuline rapide ou ultra-rapide qui est à administrer avant chaque repas. Elle permet de diminuer le pic glycémique post-prandial.

- L'insuline dite « pour vivre » : il s'agit d'une insuline lente ou semi-lente qui permet d'obtenir un taux basal d'insuline tout au long de la journée. Elle garantit une couverture insulinaire entre les repas et pendant la nuit. L'analogue lent est administré une fois par jour en général au coucher alors que l'analogue semi-lent doit être administré deux fois par jour (111).

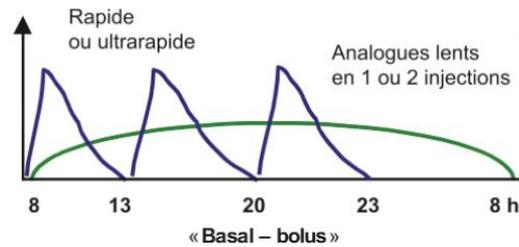


Figure 27 - Schéma insulinaire "basal-bolus"

Source : Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques

De nos jours, l'utilisation des analogues de l'insuline est quasi-exclusive. Dans le modèle à quatre injections, le patient s'injecte de l'insuline rapide avant chacun des principaux repas donc trois fois par jour, puis de l'insuline lente le soir au coucher. Dans le modèle à cinq injections, le patient s'injecte également trois fois par jour de l'insuline rapide avant les repas, puis deux injections d'insuline semi-lente le matin et le soir.

Le schéma « basal-bolus » s'est révélé efficace pour diminuer le taux d'HbA1c à 7 % ou en-dessous mais aussi dans la prévention des complications chroniques. De plus, il permet une grande flexibilité et une possibilité d'adaptation aux horaires des repas et à la pratique d'une activité physique.

La dose journalière d'insuline est personnalisée ; elle est propre à chaque individu et des modifications sont à apporter tout au long de la vie du patient. Elle varie en fonction de l'âge, du poids, de l'ancienneté du diabète, des apports nutritionnels, de l'activité physique pratiquée, d'autres maladies intercurrentes, etc... Les doses sont à adapter en fonction des glycémies journalières, des apports nutritionnels et de l'activité physique pratiquée.

3.7. Effets indésirables

Tout médicament comporte des risques. En ce qui concerne l'insuline, les bénéfices apportés sont considérables par rapport au risque de survenue d'effets secondaires.

3.7.1. Les hypoglycémies

Le principal risque avec une insulinothérapie est la survenue d'hypoglycémies en cas de surdosage. Le patient doit connaître les signes d'une hypoglycémie pour pouvoir réagir au plus vite. Ces signes sont : l'asthénie, la pâleur, la sensation de faim, la tachycardie, les tremblements, les sueurs froides, les céphalées, les troubles visuels, l'irritabilité, la confusion et dans le pire des cas le coma.

Le risque d'hypoglycémie sous insuline est très fréquent. Environ un quart des patients présente au moins une hypoglycémie grave par an. Elle survient lorsque la glycémie est inférieure à 0,60 g/L. Cependant, les réactions sont propres à chaque individu. Chez le patient qui fait des hypoglycémies répétées, le seuil baisse et les signes cliniques s'atténuent ; pour celui qui est continuellement en hyperglycémie, le seuil d'hypoglycémie est plus haut.

De ce fait, le patient doit savoir se resucrer. Le resucrage chez un diabétique consiste à ingérer 15 g de sucre simple : trois morceaux de sucres n° 4, une petite cannette de sodas de 15 cL, une briquette de jus de fruits de 15 cL ou une cuillère à soupe de confiture ou de miel (112). La glycémie remonte et les symptômes disparaissent au bout de quelques minutes. Il est important que le patient ait toujours de quoi se resucrer sur lui, une hypoglycémie pouvant arriver à n'importe quel moment de la journée.

Lorsque l'hypoglycémie est trop sévère et que le patient se retrouve inconscient, une ampoule de GLUCAGEN® (qui correspond à une dose de glucagon) doit lui être injecter immédiatement. L'entourage doit donc connaître la conduite à tenir en cas d'hypoglycémie grave car le patient risque le coma hypoglycémique (32).

3.7.2. Les lipodystrophies

Le deuxième effet indésirable le plus fréquent est l'apparition de réactions locales au niveau du point d'injection tels que des érythèmes, des douleurs. Il est recommandé de changer de site d'injection pour chaque administration. Des lipodystrophies peuvent apparaître si les injections sont constamment réalisées au même endroit.

Elles correspondent à des déformations de la masse grasse. Une mauvaise répartition des lipides en sous-cutané est alors constatée, soit en excès (= lipohypertrophie), soit plus rarement en quantité insuffisante (= lipoatrophie). La moitié des patients traités par insuline présente des lipohypertrophies. Ces boules de graisses gênent la diffusion de l'insuline : l'insuline est absorbée trop rapidement ou alors trop lentement ce qui rend son action imprévisible (113).

3.7.3. Autres effets indésirables

Les risques d'allergies locales ou générales dues aux excipients utilisés restent rares.

De surcroît, ce traitement peut induire la production d'anticorps anti-insuline. Ces anticorps peuvent engendrer une résistance au traitement (22).

Enfin, la prise de poids est à mentionner. En effet, l'insuline favorise le stockage du sucre sous forme de lipides. L'insulinothérapie doit toujours être associée à des règles diététiques et à la pratique régulière d'une activité physique.

3.8. Contre-indications

La seule contre-indication à l'utilisation de l'insuline est une hypersensibilité à l'un des composants, en particulier aux conservateurs.

3.9. Insulinothérapie chez la femme enceinte

Le seul traitement actuellement autorisé chez la femme enceinte diabétique en France, quel que soit le type de diabète, est l'insulinothérapie. Son innocuité sur le développement embryonnaire et fœtal est prouvée : l'insuline ne traverse pas la barrière fœto-placentaire, elle n'est pas retrouvée dans le sang du cordon et le fœtus produit sa propre insuline in utero (39,93,114). L'injection d'insuline chez la mère n'engendre pas d'hypoglycémies chez le fœtus. Donc, l'insuline assure un bon équilibre glycémique chez la future mère sans répercussions sur le pronostic fœto-maternel.

L'utilisation des analogues de l'insuline chez la femme enceinte fait débat. En effet, du fait de leur affinité pour le récepteur à l'insuline-like growth factor 1 (IGF-1), les scientifiques se questionnent sur leur pouvoir mitogène (39). L'IGF-1 stimule la prolifération des cellules permettant ainsi la maturation et la croissance des os. Néanmoins, plusieurs études ont pu mettre en évidence leur sécurité et leur innocuité (39,49,93). Récemment, les insulines lispro (HUMALOG®), aspart (NOVORAPID®) et détémir (LEVEMIR®) ont été basculées dans la catégorie B de la classification de la FDA (*Food and Drug Administration*). La catégorie B correspond aux médicaments dont le rapport bénéfice-risque semble acceptable pour une utilisation chez la femme enceinte (114). Cela les classe dans la même catégorie que l'insuline humaine.

En France, tous les analogues de l'insuline ne sont donc pas indiqués chez la femme enceinte. En instauration de traitement, chez la femme diabétique de type 2 ou ayant un diabète gestationnel peuvent être introduit l'HUMALOG® ou la NOVORAPID® pour les analogues rapides, les insulines NPH (UMULINE® et INSULATARD®) sont à privilégier en première intention pour l'analogue lent puis la LEVEMIR® (58). Ce sont les analogues ayant le plus de recul sur le pronostic fœto-maternel. Une femme diabétique de type 1 sous Lantus avant la conception et bien équilibrée peut poursuivre son traitement par cet analogue mais avec une surveillance accrue. Pour les autres analogues, une évaluation bénéfice/risque par le diabétologue est nécessaire, la décision de garder l'insuline administrée ou de la remplacer par une autre plus sûre se fait au cas par cas.

Le tableau 14 récapitule les données existantes sur les principales insulines commercialisées en France concernant leur utilisation chez la femme enceinte.

Insuline lispro (HUMALOG®)	Sécurité prouvée par des études cliniques chez la femme enceinte. Amélioration de la glycémie post-prandiale, réduction des hypoglycémies maternelles par rapport à l'insuline ordinaire. Pas de passage transplacentaire (39,49).
Insuline asparte (NOVORAPID®)	Sécurité prouvée par des études cliniques chez la femme enceinte. Amélioration de la glycémie post-prandiale, réduction des hypoglycémies maternelles par rapport à l'insuline ordinaire (49). Effet bénéfique sur le pronostic obstétrical et pédiatrique (39).
Insuline asparte (FIASP®)	Pas de données à ce jour (49).
Insuline glulisine (APIDRA®)	Données limitées. Pas d'étude clinique effectuée chez la femme enceinte (58,114).
Insuline NPH (UMULINE® et INSUMAN®)	Innocuité prouvée. Insulines avec le plus de recul chez la femme enceinte (49).
Insuline glargine (LANTUS®)	Données limitées. Pas de passage transplacentaire, sauf à forte dose (39,49).
Insuline détémir (LEVEMIR®)	Recommandée par la HAS (115). Baisse de la glycémie à jeun, réduction des hypoglycémies. Pas de passage transplacentaire (49).
Insuline dégludec (TRESIBA®)	Pas de données à ce jour (114).

Tableau 14 – Données sur l'utilisation des analogues de l'insuline chez la femme enceinte

B. Stratégies thérapeutiques chez la femme enceinte

1. Femme avec diabète pré-gestationnel

Malgré l'amélioration de la prise en charge des femmes enceintes diabétiques, le pronostic fœto-maternel reste moins bon que lors de grossesses physiologiques. Le principal objectif est d'obtenir un équilibre glycémique depuis le désir de grossesse jusqu'à la naissance de l'enfant. Le pronostic materno-fœtal dépend de la bonne maîtrise des glycémies avant et pendant la grossesse (114).

Chez la femme diabétique de type 1, la prise en charge consiste en une optimisation de l'insulinothérapie et en une intensification de l'autosurveillance glycémique, associées à une alimentation équilibrée et adaptée à la grossesse. Chez la femme diabétique de type 2, les antidiabétiques oraux étant contre-indiqués pendant la grossesse, elle repose sur le respect strict des règles hygiéno-diététiques et l'instauration d'une insulinothérapie si nécessaire.

1.1. Prise en charge pré-conceptionnelle (39,42)

Chez la femme diabétique, de type 1 ou de type 2, la programmation d'une grossesse est primordiale. Pour garantir la santé de la femme et du futur enfant, le contrôle strict du diabète est essentiel. La prise en charge doit débuter en période pré-conceptionnelle, dès le désir de grossesse.

Une contraception efficace, hormonale ou non, est très fortement recommandée chez toute femme diabétique en âge de procréer. Le but est d'éviter une grossesse « surprise » à haut risque de

complications. Pour cette raison, une information détaillée sur les risques d'une grossesse non programmée est à aborder, particulièrement chez la femme diabétique de type 1. Il est important d'avertir ces femmes, le désir de grossesse nécessite une programmation minutieuse (32).

Dans un premier temps, la prise en charge débute par la normalisation des glycémies avant la grossesse, toujours sous contraception efficace. Ce contrôle strict de la glycémie est imposé pendant au moins trois mois avant la conception et jusqu'à la 8^e SA. Effectivement, l'organogénèse chez le fœtus se met en place dès le début de la grossesse et jusqu'à la 6^e semaine de développement (soit la 8^e SA). Ainsi, cette période de normalisation glycémique permet la prévention des malformations fœtales graves.

Les objectifs pré-conceptionnels sont :

- Une HbA1c idéalement inférieure ou égale à 6,5 %. Cependant, la grossesse est envisageable à partir d'une HbA1c inférieure à 7 %.
- La glycémie à jeun entre 0,70 et 1,20 g/L et la glycémie post-prandiale entre 1,00 et 1,40 g/L. Comme le montre le tableau 15, ces seuils sont encore plus réduits pendant la grossesse.

Objectifs glycémiques (en g/L)	En pré-prandial	En post-prandial (2 heures après le repas)
Avant la grossesse	0,70 – 1,20	1,00 - 1,40
Pendant la grossesse	0,60 – 0,90	< 1,20

Tableau 15 - Comparaison des objectifs glycémiques avant et pendant la grossesse

Une insulinothérapie intensifiée avec de multiples injections quotidiennes permet d'obtenir ces résultats. L'insuline est utilisée aussi bien chez les femmes DT1 que chez les femmes DT2. Une autosurveillance régulière et intensive avec des glycémies capillaires avant et après les repas est nécessaire. Une fois ces objectifs atteints durant plusieurs mois, l'arrêt de la contraception est envisagé. Contrairement aux idées reçues, le diabète n'affecte pas la fécondité de la femme. La conception se passe de manière physiologique.

Deuxièmement, un bilan des retentissements du diabète est réalisé. Il permet de voir l'état des complications chez la femme et donc de détecter d'éventuelles contre-indications à la grossesse (60).

Le bilan diabétologique comprend :

- Le dépistage d'une rétinopathie par la réalisation d'un fond d'œil.
- Le dépistage d'une néphropathie par le dosage de la créatininémie, de la microalbuminurie et de la protéinurie.

- La recherche d'un HTA et la mise en place d'un traitement si besoin afin de normaliser la tension artérielle avant la conception.
- La réalisation d'un ECG de repos à la recherche d'une cardiopathie ischémique. Des examens cardiologiques complémentaires sont prescrits en cas de suspicion de coronaropathie ou si la patiente présente un facteur de risque cardiovasculaire élevée avec présence d'une microangiopathie.
- En cas de DT1, un dépistage de la thyroïdite d'Hashimoto est préconisé avec le dosage sanguin de la TSH, des hormones thyroïdiennes et des anticorps antithyroperoxydase (TPO).
- La recherche d'un foyer infectieux, notamment une infection urinaire ou une mycose vaginale qui sont très fréquentes en cas de diabète.

Au niveau des contre-indications à la grossesse, nous retrouvons la rétinopathie proliférante non traitée et la coronaropathie. A part ces pathologies, d'autres contre-indications concernent les traitements utilisés dans la prise en charge des micros et macroangiopathies. Parmi ceux-là, nous pouvons citer certains antihypertenseurs tels que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes aux récepteurs de l'angiotensine II ou sartans, mais aussi les statines, etc... Ces traitements doivent être arrêtés avant la grossesse et remplacés par d'autres non toxiques pour la grossesse.

Dans certains cas, pour réduire le risque de prééclampsie, notamment lors d'une néphropathie, d'une HTA ou d'une rétinopathie préexistante à la grossesse, un traitement préventif par Aspirine est instauré. L'Aspirine est administrée à une dose anti-agrégante, c'est-à-dire à une dose faible < 300 mg/j (114).

Troisièmement, un bilan gynécologique pré-conceptionnel est demandé comme pour toute autre grossesse. En effet, la connaissance de certaines sérologies est obligatoire pour toute femme enceinte lors de son premier trimestre pour connaître son statut d'immunisation. Si besoin, certains vaccins, notamment celui de la rubéole ou de la grippe en période hivernale, peuvent être administrés car ces pathologies comportent des risques pour le développement fœtal. Ce bilan comprend également la recherche du groupe sanguin, s'il n'est pas connu, et la compatibilité rhésus des futurs parents (116).

Par ailleurs, une évaluation des facteurs de risque obstétricaux est pratiquée : âge maternel, surcharge pondérale, consommation de substances toxiques (alcool, tabac, drogue), contexte social et familial, contexte professionnel... (114)

Pour finir, une supplémentation en acide folique (ou vitamine B9) est instaurée. L'acide folique a pour rôle de limiter l'oxydation causée par l'hyperglycémie chronique et de minimiser le risque de développement de malformations neurologiques et cardiaques.

L'anomalie de fermeture du tube neural est la plus fréquente. Il s'agit d'un défaut ou d'un manque de soudure du tube neural au niveau de la moelle épinière ou du cerveau lors des premières semaines de développement, la plus connue étant le « spina bifida ». Il concerne environ cinq à six naissances sur 10 000 en France (124). La première cause des anomalies reste la carence en acide folique (19,117). Depuis 2002, la HAS recommande la supplémentation systématique indiquée dans la prévention primaire des anomalies embryonnaires de fermeture du tube neural. En effet, une méta-analyse a mis en évidence une diminution du risque de 80 %. Le traitement doit débuter au moins un mois avant la grossesse et être poursuivi jusqu'à au moins la 8^e SA (12^e SA selon les recommandations Européennes), à la posologie de 5 mg par jour (118).

Selon une étude Américaine, le taux de ces anomalies neurologiques est trois fois plus important chez les femmes diabétiques non supplémentées en folates que chez celles qui ont reçu de l'acide folique (49,119).

1.2. Mesures hygiéno-diététiques

Les recommandations nutritionnelles lors d'une grossesse diabétique se rapprochent de plus en plus de celle de la grossesse physiologique non diabétique. Les apports quotidiens doivent pouvoir répondre aux besoins maternels et fœtaux. Il convient de manger varié et équilibré. Il faut composer ses repas avec tous les types d'aliments possible en limitant les produits les plus sucrés.

Une prise en charge commune entre le diabétologue et le diététicien permet de déterminer le régime alimentaire le plus approprié à la patiente. La prise en charge nutritionnelle est individuelle et personnalisée à chaque femme enceinte. Les conseils sont à adapter aux goûts, à la culture alimentaire, à la religion et au mode de vie de la patiente. Pour cela, il est demandé à la patiente de ramener un carnet alimentaire lors de sa première consultation diététique. Le diététicien se base sur les repas notés dans le carnet et propose des menus équilibrés. Le carnet alimentaire permet également d'évaluer les apports alimentaires par rapport aux glycémies post-prandiales (39).

Outre le contrôle du gain de poids, le principal objectif est de maintenir la glycémie stable. La quantification et la régularité des apports glucidiques permettent de mieux maîtriser les pics glycémiques post-prandiaux. Les quantités de glucides à apporter sont fixés et calculés tout au long de la grossesse selon les besoins de la mère et du fœtus en croissance ainsi que les glycémies mesurées. L'apport glucidique doit être réparti tout au long de la journée (repas + collations). Bien sûr, les aliments à faible index glycémique sont à privilégier. De plus, la consommation de fibres au cours d'un

repas réduit les hyperglycémies post-prandiales. Il est conseillé de consommer au moins 28 g de fibres par jour (légèrement augmenté par rapport à la femme saine hors grossesse : 25 g/j) (39).

Le fractionnement alimentaire avec deux ou trois collations dans la journée en plus des trois principaux repas permet de lisser et de réguler les fluctuations glycémiques. Il permet de limiter les hyperglycémies post-prandiales parfois trop élevées, surtout au dernier trimestre de grossesse, mais également d'éviter les hypoglycémies à distance des repas. Les trois repas glucidiques quotidiens sont essentiels pour écarter le risque de cétose (19,42,54).

1.3. Autosurveillance glycémique

Les objectifs glycémiques, détaillés dans le tableau 16, sont plus stricts pendant la grossesse. Ils sont à ajuster selon l'instabilité du diabète, le risque de survenue d'hypoglycémies, les complications préexistantes... Il est important que la femme enceinte adhère à la thérapeutique et d'éviter de fixer des objectifs trop stricts et difficiles à atteindre à défaut d'être contre-productif. L'autosurveillance glycémique est intensifiée. Six mesures par jour sont préconisées en début de grossesse (trois pré-prandiaux et trois post-prandiaux), puis un relâchement est possible selon l'équilibre des glycémies.

Glycémie à jeun ou avant le repas	< 0,95 g/L
Glycémie 1 heures après le repas	< 1,40 g/L
Glycémie 2 heures après le repas	< 1,20 g/L

*Tableau 16 - Objectifs glycémiques chez la femme enceinte avec DT1 ou DT2
Source : Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques*

De plus, chez la femme enceinte diabétique de type 1, lorsque la glycémie dépasse 2,00 g/L, une mesure de la cétonémie et/ou de la cétonurie est recommandée (42,114).

1.4. Intensification de l'insulinothérapie chez la femme diabétique de type 1

Pendant la grossesse, l'objectif est d'atteindre un taux d'HbA1c inférieur à 6,5 % avant la conception (42). L'optimisation de l'insulinothérapie associée à une autosurveillance glycémique intensifiée durant la période pré-conceptionnelle jusqu'à l'accouchement est indispensable pour le maintien de l'équilibre glycémique et ainsi réduire les complications fœto-maternelles. Elle doit permettre de se rapprocher de la normo-glycémie sans pour autant augmenter les risques d'hypoglycémie.

1.4.1. Modifications métaboliques au cours de la grossesse

La grossesse joue beaucoup sur le contrôle glycémique de la femme enceinte. Les modifications métaboliques physiologiques de la grossesse font que les besoins en insuline varient selon les stades de la gestation. De plus, chez la femme diabétique, la gestation favorise l'évolution des complications

chroniques déjà présentes mais également la survenue de complications aiguës comme des hypoglycémies et l'acidocétose diabétique.

Dans un premier temps, lors du premier trimestre, la glycémie a tendance à baisser un peu. Les hypoglycémies sont alors plus fréquentes, favorisées par l'ancienneté du diabète, l'instabilité des glycémies en pré-conceptionnel, le désir d'une normalisation stricte des glycémies par une intensification de l'insulinothérapie et par un défaut d'anticipation de la diminution normale des besoins insuliniques en début de grossesse. La normalisation glycémique et l'optimisation du traitement avant la conception permet de réduire le risque d'hypoglycémies. Chez la femme enceinte, qu'elle soit diabétique ou non, le seuil d'hypoglycémie est abaissé jusqu'à 0,65 g/L car la glycémie à jeun est plus basse physiologiquement. C'est pour cela que les valeurs seuils des glycémies capillaires sont revues pendant la grossesse. C'est le rôle du professionnel de santé de le préciser aux patientes. Chez la femme diabétique, un resucrage est nécessaire dès lors que la glycémie passe en dessous de 0,6 g/L. Seulement, opter pour un seuil plus bas favorise la perte de sensibilité aux hypoglycémies et augmente le risque d'hypoglycémies sévères. La répétition d'épisodes hypoglycémies majore également le risque d'hypoglycémies sévères.

Du fait de la diminution des glycémies, les besoins en insuline diminuent également transitoirement, possiblement jusqu'à 20 %. Cette diminution est plus importante en cas de nausées et de vomissements en début de grossesse. Pour pallier cette baisse des besoins, les doses d'insuline lente sont abaissées au cours du premier trimestre.

Ensuite, lors du deuxième trimestre, ces besoins augmentent jusqu'à 50 % des besoins pré-conceptionnelles à cause de l'insulinorésistance physiologique à partir de la 22^e SA. Pour cela, les doses d'insuline lente sont progressivement augmentées en fonction du résultat des glycémies à jeun.

Le risque d'acidocétose est plus important à partir du deuxième trimestre de grossesse. Sa prévalence s'élève jusqu'à 2 à 3 %. Les modifications métaboliques au cours de la gestation favorisant la cétogenèse et la baisse du pouvoir tampon plasmatique sont responsables d'acidocétoses plus précoces. Celles-ci surviennent à des taux glycémiques habituellement plus bas (à partir de 3 g/L). L'acidocétose est associée à un risque de survenu de mort fœtale in utero de 10 à 20 %.

Enfin, au cours du troisième trimestre, les besoins en insuline continuent d'augmenter, puis une stabilisation voire une baisse est observée à partir de la 34^e SA et durant le dernier mois de grossesse avec un retour du risque d'hypoglycémie. Le risque d'acidocétose explose, en particulier si l'instauration des corticoïdes est nécessaire en fin de grossesse.

Après la naissance de l'enfant, les besoins en insuline chutent brutalement. Ils reviennent à leur niveau d'avant la grossesse et peuvent même diminuer. La mère est alors exposée à un risque d'hypoglycémie, surtout si elle allaite son enfant. La surveillance des glycémies doit donc être

renforcée pour pouvoir adapter au mieux les doses d'insulines et éviter les hypoglycémies fréquentes en post-partum (32,39,114,120).

1.4.2. Schéma insulinique

Le même principe d'injection « basal-bolus » est maintenu pendant la grossesse avec généralement quatre injections par jour. Cependant, les doses d'insuline vont être plus importantes en période pré-conceptionnelle pour obtenir la normo-glycémie, puis elles seront à adapter selon les stades de la grossesse et les glycémies obtenues (22).

L'administration d'analogues rapides et ultrarapides de l'insuline permet une normalisation efficace des glycémies. Plusieurs études prouvent l'efficacité sans conséquence sur la morbi-mortalité fœto-maternelle des insulines lispro et asparte. Les analogues rapides sont à privilégier au vu de leur cinétique et de leur efficacité. Ils sont responsables d'une amélioration du taux d'HbA1c par diminution des glycémies post-prandiales sans augmenter le risque d'hypoglycémies à distance des repas.

Les analogues lents ou semi-lents de l'insuline permettent une maîtrise des glycémies tout au long de la journée grâce à leur libération constante sur 24 heures. Leur absence de pic insulinique et leur faible risque d'hypoglycémie, en particulier la nuit, font qu'ils sont à privilégier devant les insulines NPH (39).

En règle générale, les femmes DT1 connaissent bien leur traitement et les modalités d'adaptation des doses avant de tomber enceinte. Elles sont donc capables de réguler leurs glycémies en autonomie.

1.4.3. Adaptation des doses d'insuline

Un des principaux objectifs de l'éducation thérapeutique dans le cadre du diabète est de comprendre et de connaître comment adapter les doses d'insuline pour obtenir un bon équilibre glycémique. Ainsi, la patiente peut de lui-même augmenter ou diminuer ses doses (22).

Pour l'adaptation de l'insuline basale, la patiente se fie à la glycémie mesurée le matin à jeun. Lorsqu'en journée les glycémies pré-prandiales et post-prandiales sont insatisfaisantes, il convient de jouer sur les doses d'insuline rapide. Les modifications se font par palier d'une unité, si le total des unités pour une injection est inférieur à dix, sinon par palier de deux unités voire quatre chez la personne obèse.

En règle générale, si la glycémie est trop haute pendant trois jours successifs alors une adaptation s'impose ; si la patiente se retrouve en revanche en hypoglycémie, l'adaptation doit être faite le jour suivant. Si l'hyperglycémie est importante à distance des repas, il est possible de s'injecter un bolus de correction pour faire baisser directement la glycémie sans adapter les doses quotidiennes.

1.4.4. Intérêt de la pompe à insuline

Devant l'ampleur de l'intensification thérapeutique une prise en charge par pompe et capteur associé est proposée.

La diffusion continue d'insuline en sous-cutané permise par les pompes externes permettent non seulement une amélioration de la qualité de vie des patientes mais également une nette diminution des variations glycémiques nyctémérales. Notamment, elles réduisent nettement les hypoglycémies nocturnes et les hyperglycémies du réveil. Une amélioration rapide et stable des glycémies est observée. Cela est intéressant pour les diabètes mal contrôlés avant ou en début de grossesse. Cependant, une maîtrise de la technologie est indispensable, ce qui requiert un apprentissage poussé. L'éducation de ces patientes est capitale pour le bon fonctionnement du système. De surcroît, les données peuvent être directement envoyées aux professionnels en charge de la patiente, permettant de regarder en temps réel l'évolution des glycémies et de mettre en place des solutions pour une maîtrise stricte du diabète.

Une réduction du taux d'HbA1c de l'ordre de 0,5 % a été mise en évidence chez les patientes sous pompe. Cette diminution même légère peut être déterminante sur l'apparition de malformations fœtales au début de la grossesse et sur les autres complications par la suite. Cependant, il n'existe aucune donnée qui atteste de l'efficacité supérieure de la pompe au niveau du pronostic fœto-maternel par rapport aux multi-injections d'insuline. La pompe reste néanmoins une alternative possible en cas de difficultés d'équilibrage glycémique.

Toutefois, le risque de survenue d'une acidocétose sous pompe est connu, surtout pendant le troisième trimestre de grossesse. La mise en garde des patientes est nécessaire (39,60).

1.5. Cas particulier de la femme diabétique de type 2

A l'heure actuelle en France, tous les antidiabétiques oraux sont contre-indiqués pendant la grossesse (37,42). Ils doivent donc être arrêtés, idéalement avant la grossesse lors de la période de programmation pré-conceptionnelle ou le plus tôt possible dès la découverte de la grossesse.

Les antidiabétiques oraux peuvent être remplacés par des injections d'insuline avec le même schéma insulinaire et les mêmes modalités que pour un DT1. Si la mise en place de mesures hygiéno-diététiques suffit à équilibrer la glycémie, le traitement par insuline n'est pas indispensable. Généralement, l'instauration d'une insulinothérapie se fait en hospitalisation de jour ou de semaine. L'éducation aux techniques d'injection est indispensable pour le bon déroulement de la thérapeutique. L'insuline est débutée à une dose personnalisée qui prend en compte l'âge, le poids, le niveau d'activité physique, les apports nutritionnels de la patiente ainsi que l'ancienneté du diabète et les difficultés d'équilibrage. La dose initiale est comprise entre 0,4 et 0,6 UI/kg/j. Dans un premier temps, la mise en

place d'injections d'insuline lente est parfois suffisante. Par la suite, si cela s'avère nécessaire, des injections d'insuline rapide sont instaurées progressivement. Les adaptations sont effectuées selon les glycémies mesurées. Un contrôle fréquent des glycémies jusqu'à six fois par jour est alors conseillé en début de traitement. Après équilibrage des glycémies, la patiente peut envisager une grossesse (121). D'autre part, le contrôle de la prise de poids est très important chez ces femmes car souvent elles se trouvent en situation de surpoids ou d'obésité (32,114).

1.6. Découverte d'une grossesse « surprise »

Dans le cadre du diabète de type 1, la même stratégie est employée : normalisation de la glycémie, intensification des injections d'insuline, surveillance accrue de la glycémie et bilan des complications du diabète. Les échographies sont renforcées en cas de diabète déséquilibré en début de grossesse. Un avortement thérapeutique peut être envisagé et proposé à la patiente dans certains cas (32).

Dans le cadre du diabète de type 2, dès la découverte de la grossesse les antidiabétiques oraux sont arrêtés et immédiatement remplacés par l'insuline. Dans le cas où la femme est traitée par Glibenclamide, les études ont démontré un passage transplacentaire très faible. Aucune malformation n'a été rapporté chez l'homme. Il est impératif de rassurer la patiente mais une substitution par des analogues de l'insuline est préconisée (122). Dans le cas où la femme est traitée par Metformine, il convient de rassurer la patiente quant au risque de malformations congénitales. Le risque malformatif a été écarté par de nombreuses études, aucun effet néonatal n'a été retrouvé chez les nouveau-nés (122). Dans tous les cas, la surveillance obstétricale est renforcée par de multiples échographies pour rechercher d'éventuelles malformations fœtales. Selon la gravité des complications, un avortement thérapeutique peut là aussi être proposé à la patiente.

2. Femme avec diabète gestationnel

La prise en charge thérapeutique du diabète gestationnel permet de diminuer nettement la mortalité périnatale ainsi que la morbidité mais dans une moindre mesure. Les complications périnatales et néonatales sévères, l'apparition d'une macrosomie fœtale et la risque de prééclampsie pendant la grossesse sont limités par une thérapeutique rigoureuse, sans majorer les cas de césarienne (58).

Les récentes études publiées ont démontré la nécessité de traiter les femmes atteintes de diabète gestationnel, même pour des formes modérées.

L'étude multicentrique randomisée ACHOIS (*Australian carbohydrate intolerance study in pregnant women*) réalisée chez 600 femmes enceintes recrutées dans 18 centres différents d'Australie et de Grande-Bretagne entre 1993 et 2003, a permis d'observer l'importance du traitement du diabète

gestationnel pour l'amélioration du pronostic fœto-maternel (123,124). Cette étude a évalué l'impact d'une prise en charge soutenue du diabète gestationnel de sévérité moyenne (les femmes ayant une glycémie trop élevée à la suite d'une HGPO ont été exclues). Elles ont été réparties dans deux groupes de façon aléatoire : le groupe « intervention » avec la mise en place d'une autosurveillance glycémique aux objectifs glycémiques précis, un régime diététique et une insulinothérapie si besoin ou le groupe « prise en charge habituelle » avec une surveillance glycémique non standardisée et une prise en charge sans grande contrainte établie selon l'expérience et le vécu du médecin. Une nette réduction des complications périnatales d'un facteur trois a été observée dans le groupe « intervention » : le taux est passé 4,4 % à 1,4 %. Cette diminution était significative pour toutes les complications regroupées (mort périnatale, dystocie des épaules, fracture, paralysie du plexus brachial) mais pas pour chacune d'elles prise isolément. De plus, une diminution du poids à la naissance et de la macrosomie (10 % contre 21 %) a été remarquée dans le groupe « intervention ». L'âge gestationnel à la naissance et le taux de césarienne étaient similaires même avec un taux de déclenchement du travail plus élevé dans le groupe « intervention » (39 % contre 29 %). Les admissions dans une unité de néonatalogie étaient plus élevées aussi dans le groupe « intervention » (71 % contre 61 %) (123,124). L'étude ACHOIS n'a cependant pas permis d'identifier de seuil glycémique pour lequel une prise en charge, médicamenteuse ou non, est indispensable, ni les objectifs glycémiques à fixer.

Dans l'étude multicentrique randomisée NICHD (*National institute of child health and human development*), Landon et al. ont évalué les bénéfices du traitement d'un diabète gestationnel modéré (comme dans l'étude précédente) chez plus de 950 femmes enceintes. De la même manière, les femmes ont été réparties de façon aléatoire dans le groupe « intervention » ou dans le groupe « contrôle ». L'étude a également mis en évidence une diminution du taux de macrosomie (5,9 % contre 14,3 %) et du pourcentage de graisse néonatale dans le groupe « intervention ». Le taux de césarienne était plus faible dans le groupe « intervention » (26,9 % contre 33,8 %) ainsi que le taux de dystocie des épaules (1,5 % contre 4 %). De plus, la prise en charge intensifiée a permis de réduire le risque de prééclampsie (8,6 % contre 13,6 %) et d'HTA gestationnelle chez la mère. Pour les autres complications, aucune différence n'a été observée (124,125).

En prenant en compte les résultats de ces deux études majeures, l'International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group (IADPSG) recommande une prise en charge complète du diabète gestationnel. La stratégie thérapeutique comprend trois points (42,126) :

- Une autosurveillance glycémique par mesure de la glycémie capillaire plusieurs fois par jour, environ 4 à 6 fois, au mieux avant et après chacun des trois principaux repas.
- La mise en place de règles hygiéno-diététiques strictes avec d'une part une prise en charge diététique et d'autre part la pratique d'une activité physique adaptée.

- La mise en place d'une thérapie médicamenteuse avec des injections d'insuline dans le cas où les objectifs glycémiques ne sont pas atteints avec les règles hygiéno-diététiques seules.

2.1. Mesures hygiéno-diététiques

Une alimentation adaptée au cours d'une grossesse avec diabète gestationnel a pour objectif une normalisation glycémique, la prévention d'une céto-genèse et une prise de poids appropriée. Le principal but d'une telle prise en charge est de contrôler la glycémie maternelle. Pour éviter une montée du glucose sanguin rapide et brutale après un repas, deux règles peuvent être mises en place : le fractionnement alimentaire et un régime à faible index glycémique (19).

Le fractionnement a pour objectif de répartir l'apport en glucides tout au long de la journée pour essayer de maîtriser au mieux les glycémies post-prandiales en maintenant un apport nutritionnel adéquat pour la mère et l'enfant. L'apport glucidique est calculé et fixé pour chaque repas mais aussi d'un jour à l'autre. Les professionnels recommandent une répartition sur les trois principaux repas et deux à trois collations si nécessaire (une en milieu de matinée, une en milieu d'après-midi et une dernière au coucher). Cette démarche n'est pas suivie par tous les spécialistes en diabétologie. Une collation le soir au coucher diminue le phénomène de céto-genèse nocturne liée à la période de jeûne lors du sommeil (93).

Un régime composé de glucides à IG bas et de fibres montre un grand intérêt pour contrôler la glycémie, permettant dans la majorité des cas de limiter le recours à un traitement par insuline (114). Des essais de petite envergure ont démontré l'intérêt et l'efficacité d'un régime à base de glucides à faible IG dans la thérapeutique du diabète gestationnel. Les auteurs ont constatée d'une part, une réduction de la réponse glycémique après le repas par rapport à un régime à base d'aliments à IG fort ; d'autre part, une diminution de 30 % du recours à un traitement par insuline dans le cadre du diabète gestationnel ; enfin, une réduction du poids de naissance et un accroissement de nouveau-nés de poids de naissance faible (93).

Dans leur étude, Major et *al.* ont comparé l'effet de la ration glucidique sur les glycémies post-prandiales. Des femmes diagnostiquées d'un diabète gestationnel entre la 24^e et la 28^e SA ont été réparties dans deux groupes : un groupe dont la ration glucidique étaient inférieure à 42 % des AET et un groupe dont la ration glucidique était supérieure à 45 % des AET. Après six semaines d'études, des glycémies post-prandiales plus basses ont été observées chez les femmes du premier groupe (1,10 g/L contre 1,32 g/L), ainsi qu'un recours à l'insulinothérapie moins fréquent (4,7 % contre 33 %) et un taux de macrosomie moins important (9 % contre 42 %). La restriction des apports glucidiques a un réel impact sur les glycémies post-prandiales et donc la survenue de complications fœtales (101).

Toutefois, selon l'étude du Dr Scholl et *al.*, malgré la naissance de nouveau-nés de plus faible poids avec en moyenne 100 grammes de moins, ce régime augmente le risque de poids faible à la naissance inférieur à 2,5 kg. Or, ces enfants, comme les nouveau-nés macrosomes, sont à risque de développer des anomalies métaboliques plus tard (19).

Pour finir, la pratique régulière d'un exercice physique est recommandée avec environ 30 minutes d'activité trois à cinq jours par semaine (114). Une revue publiée en juin 2020 a recensé sept études menées ces douze dernières années dans le but d'évaluer l'impact de la pratique d'un exercice physiques chez les femmes présentant un diabète gestationnel. Elle a évalué la glycémie à jeun, la glycémie post-prandiale et le taux d'HbA1c. Elle confirme que l'activité physique a une influence positive sur la maîtrise du diabète gestationnel. Elle permet le contrôle des glycémies, du taux d'HbA1c et des doses d'insuline. Un type particulier d'activité physique supérieur aux autres n'a pas pu être identifié. Toute activité physique est bénéfique lors d'un diabète gestationnel (127).

2.2. Autosurveillance glycémique

L'autosurveillance glycémique fait partie intégrante de la prise en charge du diabète gestationnel. Elle a plusieurs fonctions (101). D'une part, elle permet de suivre l'équilibre du diabète. Elle est utile dans l'optique d'atteindre les objectifs glycémiques fixées, même chez la femme non insulino-traitée. D'autre part, elle indique la nécessité d'un traitement par insuline le cas échéant. Enfin, elle permet d'adapter au mieux la thérapeutique (la diététique et/ou l'insulinothérapie). Si la femme est mise sous insulinothérapie, l'autosurveillance glycémique est fondamentale pour pouvoir ajuster les doses.

Les valeurs glycémiques à ne pas dépasser sont exposées dans le tableau 17 ci-après. Le contrôle de la glycémie est conseillé entre quatre à six fois par jour. Il doit être fait au minimum le matin à jeun puis deux heures après les trois principaux repas de la journée. Il existe encore peu de données pour préciser la fréquence et la durée de l'autosurveillance glycémique lors d'une prise en charge uniquement diététique du diabète gestationnel. L'American Diabetes Association préconise une autosurveillance glycémique pluriquotidienne sans préciser la fréquence ni les moments des contrôles. Ils sont à déterminer selon les besoins et les objectifs de la patiente. Les recommandations restent imprécises à l'heure actuelle (101). L'autosurveillance glycémique est maintenue jusqu'au post-partum pour s'assurer de la normalisation des glycémies après la naissance de l'enfant.

Glycémie à jeun	< 0,95 g/L
Glycémie 1 heures après le repas	< 1,30 ou 1,40 g/L*
Glycémie 2 heures après le repas	< 1,20 g/L

Tableau 17 - Objectifs glycémiques chez la femme enceinte avec DG

* Il n'existe pas assez de données à l'heure actuelle pour choisir entre ces deux valeurs (101)

2.3. Insulinothérapie

Un traitement par insuline est instauré dans le cas où l'équilibre glycémique n'est pas atteint sept à dix jours après la mise en place des règles hygiéno-diététiques. Elle est entamée chez environ 30 % des femmes atteintes de diabète gestationnel (123). Elle ne se substitue pas aux règles hygiéno-diététiques mises en place auparavant, elle s'instaure en complément de celles-ci. L'instauration se fait en hospitalisation de jour. L'éducation de la patiente est indispensable pour la compréhension, l'adhésion et le bon déroulement du traitement.

Le modèle du schéma insulinique est choisi selon le profil glycémique de la patiente. Le CNGOF recommande d'introduire une injection d'analogue rapide avant le repas si la glycémie deux heures après est trop élevée ($> 1,20$ g/L). Une à trois injections d'analogues sont effectuées par jour selon les glycémies post-prandiales de chacun des trois repas. Les injections débutent à 2 ou 4 UI, puis les doses sont adaptées aux glycémies obtenues les jours suivants. En revanche, si la glycémie à jeun au réveil est trop élevée ($> 0,95$ g/L), le diabétologue prescrit une injection d'analogue lent au coucher ou deux injections d'analogue semi-lent le matin et au coucher. La dose initiale équivaut à 0,1 UI/kg. Enfin, si malgré un régime alimentaire adéquat les glycémies à jeun et post-prandiales sont au-dessus des valeurs seuils, les deux analogues sont instaurés dès le départ. L'augmentation des doses, que ce soit pour l'insuline rapide ou pour la lente, se fait de deux unités en deux unités (quatre en cas d'obésité), une ou deux fois par semaine selon les glycémies.

L'intérêt de la mise sous pompe à insuline n'a pas été étudié. Il n'existe pas de données sur l'utilisation de cette technologie dans la thérapeutique du diabète gestationnel (58,114,126).

2.4. Utilisation des antidiabétiques oraux

Le diabète gestationnel se manifeste généralement lors du deuxième trimestre de grossesse, donc après la période d'organogenèse chez l'embryon ; le traitement médicamenteux étant débuté à ce moment, le risque de malformations est alors minime. Cependant, des anomalies du développement peuvent survenir par la suite. De nos jours, les antidiabétiques oraux ne sont pas indiqués dans le traitement du diabète gestationnel en France (pas d'autorisation de mise sur le marché) en raison d'un risque de tératogénicité et d'hypoglycémies néonatales. Toutefois, leur emploi est autorisé dans d'autres pays (93).

Les deux principaux antidiabétiques oraux les plus utilisés chez la femme enceinte sont la Metformine STAGID®/GLUCOPHAGE® (famille des biguanides) et le Glibenclamide DAONIL® (famille des sulfamides hypoglycémiants).

2.4.1. Intérêt du Glibenclamide

D'après le Centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT), il existe peu de données sur l'utilisation du Glibenclamide au cours du premier trimestre de grossesse mais elles sont rassurantes : aucune anomalie malformative n'a été mise en évidence (128). Des hypoglycémies néonatales et des cas de macrosomies ont été retrouvés chez les enfants exposés au Glibenclamide au cours des deuxième et troisième trimestres. Son utilisation reste possible durant le deuxième et le troisième trimestre si les spécialistes le jugent vraiment nécessaire. Néanmoins, une surveillance glycémique est instaurée chez le nouveau-né si l'administration du médicament est maintenue jusqu'au terme de la grossesse (128).

Des études ont montré le faible passage transplacentaire du Glibenclamide. Aucun effet tératogène n'a été mis en évidence lors des études chez l'animal. Il existe encore peu de données à l'heure actuelle mais aucun effet néonatal n'a été démontré chez les enfants nés de mères DG pour son utilisation au cours du deuxième et du troisième trimestre (93).

Le glibenclamide reste une alternative à l'utilisation de l'insuline au cours de la grossesse. Les études sont rassurantes, une modification des recommandations est possible dans les années à venir.

2.4.2. Intérêt de la Metformine

Contrairement au Glibenclamide, le passage transplacentaire de la Metformine a été mis en évidence par la découverte de concentrations néonatales équivalentes voire supérieures aux concentrations plasmatiques maternelles (129).

Les données recueillies par le CRAT semblent rassurantes quant au risque de malformation à la suite d'une exposition à la Metformine au cours du premier trimestre. Aucun effet tératogène ou de malformation congénitale n'a été trouvé lors des essais. De plus, aucune anomalie néonatale n'a été mise en évidence à la suite d'une exposition au cours des deuxième et troisième trimestres. Son utilisation est possible pendant la grossesse, quel que soit le terme, si les spécialistes le jugent réellement pertinent. Cependant, la Metformine expose les femmes enceintes à un risque accru d'effets indésirables gastro-intestinaux et à une possible acidose lactique (129). Les troubles gastro-intestinaux sont nettement plus élevés avec la Metformine qu'avec l'insuline. Ont été observés des nausées, des vomissements et des diarrhées plus fréquentes (2 à 46 % des patientes). Jusqu'à 6 % des femmes arrêtent leur traitement du fait de ces effets indésirables (130).

En 2008, une étude publiée dans le New England Journal of Medicine, a comparé l'efficacité et la sécurité de l'administration de la Metformine chez 360 femmes atteintes de diabète gestationnel par rapport à l'utilisation de l'insuline (131,132). Elle en a conclu que la Metformine n'engendre pas un taux plus important de complications périnatales (32 % pour la Metformine versus 32,2 % pour l'insuline).

Le traitement par voie orale est préféré par les patientes par rapport aux injections d'insuline, l'adhésion est donc meilleure. En 2015, une méta-analyse de onze études démontre les bénéfices d'un traitement par Metformine comparé à l'insuline (131). Les issues sont plus favorables chez la mère et chez l'enfant avec moins de prise de poids pendant la grossesse, moins d'HTA, moins d'hypoglycémies néonatales et moins d'enfants nés macrosomes. En 2018, le comité de la Société de la Médecine Materno-fœtale de Belgique a approuvé le choix de la Metformine en première intention dans le traitement du diabète gestationnel non maîtrisé par des règles hygiéno-diététiques mais près de la moitié des patientes auront *in fine* recours à l'insulinothérapie pour contrôler leurs glycémies (131). Le National Institute of Health and Care Excellence (NICE) du Royaume-Uni n'hésite pas à suivre ces nouvelles recommandations et à privilégier l'administration de la Metformine par rapport à l'insuline (131). En France, comme dans d'autres pays, les données paraissent encore prématurées pour conclure et faire passer la Metformine en traitement de première ligne. De plus, des doutes subsistent au regard de la fonction gonadique de la descendance d'enfants exposés *in utero* à la Metformine.

Une plus récente revue a analysé l'impact de son administration au cours de la grossesse (130). Trente-cinq études évaluant les effets de la Metformine par rapport à tout autre traitement ont été rassemblées avec près de 8 000 femmes enceintes concernées. Il s'avère que le traitement par la Metformine réduit le gain de poids pendant la grossesse. Le risque de prééclampsie est également plus faible. Les autres complications obstétricales comme la prématurité, la césarienne ou encore l'âge gestationnel au moment de l'accouchement n'étaient pas plus présents dans le groupe de femmes traitées par la Metformine que chez celles traitées par d'autres thérapeutiques. Le contrôle glycémique est similaire entre la Metformine et les autres thérapeutiques avec néanmoins des hypoglycémies maternelles moins fréquentes avec la Metformine (130).

Ces dernières années, de nombreuses études ont montré son efficacité comparable à l'insuline, à la fois au niveau de l'équilibre glycémique et en termes de pronostic fœto-maternel. Comme la Metformine passe à travers le placenta, une complication à moyen ou à long terme ne peut être écartée. Son emploi durant la grossesse n'est donc pas encore autorisé en France (93). Dans ce cadre, deux récentes revues, évaluant les effets à long terme sur la progéniture exposée à la Metformine en période prénatale, ont démontré une augmentation du poids des enfants une dizaine d'années après la naissance. Ils sont significativement plus gros mais sans changement de leur IMC. Des études de plus grande ampleur devraient donner plus de résultats (133,134).

2.4.3. Comparaison entre les deux antidiabétiques oraux

Dans leur étude, Nachum et *al.* ont comparé la place du Glibenclamide et de la Metformine ainsi que leur association dans le traitement du diabète gestationnel. Un groupe de femmes a reçu du Glibenclamide et un autre groupe de la Metformine. Ils ont évalué leurs effets sur le contrôle

glycémique. Dans le groupe « Glibenclamide », 34 % des femmes se sont vues en échec thérapeutique dont 11 % à cause de la survenue d'épisodes hypoglycémiques et 23 % du fait d'un manque d'équilibrage glycémique. Dans le groupe « Metformine », 29 % des femmes se sont vues en échec thérapeutique dont 2 % à cause d'effets indésirables gastro-intestinaux et 28 % du fait d'un manque d'équilibrage glycémique. Par la suite, seulement 4 % des femmes du groupe « Metformine » ont eu besoin de recourir à l'insuline contre 17 % dans l'autre groupe. La principale indication de l'insulinothérapie était un défaut de contrôle glycémique. Un léger avantage persiste pour la Metformine par rapport au Glibenclamide. De plus, l'étude a également montré que l'association des deux antidiabétiques oraux a permis de réduire les besoins d'insuline d'un facteur trois (11 % contre 33 %). Leur association est efficace sur la maîtrise des glycémies chez 89 % des femmes présentant un diabète gestationnel (135).

Pour conclure, à l'heure actuelle le traitement de première ligne après échec des mesures hygiéno-diététiques reste l'insulinothérapie en France. Même si les informations actuelles sur l'utilisation de la Metformine ou du Glibenclamide durant la grossesse semblent rassurantes, des données manquent encore concernant la posologie à administrer et surtout leur impact à long terme sur les enfants.

3. Prise en charge à la maternité

La prise en charge lors de l'accouchement chez une femme atteinte de diabète diffère parfois de celle d'une grossesse normale. Le choix des moyens thérapeutiques dépend de l'équilibre du diabète et des complications foëto-maternelles existantes.

3.1. Accouchement

3.1.1. Choix de la maternité

Le choix de la maternité se fait selon le poids estimé du fœtus et le terme de l'accouchement. Le principal critère reste quand même la proximité du domicile. Il existe trois niveaux de maternité (136) :

- Le niveau 1 correspond à la maternité de base. La plupart des enfants y naissent. Dans ces services, ils sont aptes à accueillir des nouveau-nés de plus de 36 SA et de plus de 2 kg.
- Le niveau 2 correspond à la maternité comprenant un service de néonatalogie. Ce service prend en charge des nouveau-nés à partir de 32 SA et de plus de 1,5 kg.
- Le niveau 3 correspond à la maternité la plus spécialisée comprenant un service de réanimation néonatale. Il permet la prise en charge de nourrissons à partir de 24-25 SA et de plus de 650 g.

D'une manière générale, l'accouchement peut avoir lieu dans n'importe quelle maternité du choix de la mère, excepté en cas d'accouchement prématuré, de malformation fœtale grave ou d'anomalie sévère de la croissance fœtale. Le choix d'une maternité de niveau deux ou trois s'impose alors car elles possèdent un service de néonatalogie adapté à la prise en charge et au suivi des grossesses à risque. En cas de problème en fin de grossesse, le choix de la maternité peut être revue en conséquence selon les besoins en soins maternels et fœtaux (58).

3.1.2. Terme de l'accouchement

- Diabète pré-conceptionnel :

Dans le cadre d'un DT1 ou DT2, si le diabète est équilibré et sans aucune complications, l'objectif est d'atteindre le terme, c'est-à-dire 38 ou 39 SA. Il n'existe aucune indication à mettre fin à la grossesse avant le terme. L'accouchement est programmé après la 38^e semaine révolue. Attendre au-delà expose à un risque plus important de macrosomie donc de dystocie des épaules et à un risque élevé de mort fœtale in utero. En cas de survenue d'une quelconque complication, la stratégie est revue et adaptée à la situation.

En revanche, en cas de complication préexistante, une extraction du fœtus avant le terme est parfois nécessaire. C'est le cas lors d'une menace d'accouchement prématuré, d'une rupture des membranes hyalines prématurément, d'une prééclampsie, de réduction de la croissance fœtale ou de souffrance fœtale voire de risque de mort fœtale in utero. La naissance se fait alors dans une maternité adaptée de niveau 2 ou 3. En cas de malformation fœtale ou de prématurité sévère, un service de réanimation néonatale est indispensable.

Lorsque la glycémie n'est pas maîtrisée malgré une intensification du traitement par insuline et une hospitalisation, le choix d'une extraction se fait au cas par cas selon le terme de la grossesse et du risque de mort in utero (39,114,137).

- Diabète gestationnel :

Selon les recommandations de la HAS, si la glycémie est équilibrée et qu'il n'existe pas de complication, la grossesse est menée jusqu'au terme. Aucune raison valable n'indique d'interrompre la grossesse. Par contre, si le diabète est mal équilibré ou que la grossesse présente des complications graves (tel que la prééclampsie, un retard de croissance intra-utérine ou une souffrance fœtale), alors l'accouchement est programmé et déclenché avant le terme. La HAS ne préconise pas de dépasser plus de 38 SA et six jours, permettant ainsi de limiter la macrosomie et de tenter la naissance par voie basse.

Dans le cas d'un diabète insulino-traité, la programmation et le terme de l'accouchement se fait au cas par cas sur décision multidisciplinaire (58,138).

3.1.3. Voie de l'accouchement

Le choix de la voie d'accouchement est conditionné par le dépistage de la macrosomie. Le but est de prévenir la dystocie des épaules ainsi que ces complications majeures associées. Cependant, la décision d'une telle prise en charge ne peut se faire sans prendre en compte les conditions obstétricales (parité, présentation du fœtus, position du placenta, perméabilité du bassin...) et les antécédents maternels (l'existence d'un utérus cicatriciel). Le risque de complication impacte le déroulement des dernières semaines de grossesse et de l'accouchement.

Le taux de césarienne élevé en cas de diabète maternel est associé à un risque élevé de dystocie des épaules en cas de macrosomie mais également à un risque de lésions génitales et d'hémorragies plus important que pour les accouchements de mères non diabétiques. Pour les accouchements de mères non diabétiques, le taux de césarienne s'élève à 17 %. Dans le cas d'un diabète maternel préexistant à la grossesse, il est de 60 à 70 % selon les pratiques hospitalières (39,138) et de 22 à 30 % dans le cas d'un diabète gestationnel (123).

Deux cas de figures se présentent :

- Premièrement, lorsque le diabète est bien équilibré, quel que soit la prise en charge thérapeutique, et qu'il n'existe aucun retentissement fœtal, la prise en charge lors de l'accouchement reste identique à celle d'une grossesse physiologique. L'enfant peut naître naturellement par voie basse. Un déclenchement ou une césarienne systématique n'est pas nécessaire car cela majore la morbidité maternelle sans pour autant apporter de bénéfice à l'enfant (123).
- Deuxièmement, lorsque le nouveau-né est atteint de macrosomie, la césarienne est envisagée. La décision est individuelle, elle se prend après information de la patiente sur les avantages et les inconvénients d'une césarienne.

Le diagnostic d'une macrosomie repose sur l'estimation du poids du fœtus et la mesure du périmètre abdominal, cette dernière étant la plus pertinente. Ce diagnostic permet de mettre en évidence des accouchements à risque de complications et de planifier les modalités de parturition. Lorsque le poids fœtal est inférieur à 4 kg et que le périmètre abdominal est inférieur à 36 cm, un accouchement par voie basse est maintenu. Cependant, le diagnostic de macrosomie reste difficile car les critères ne sont pas fiables à 100 %. La marge d'erreur de l'estimation du poids fœtal par échographie est égale à 15 %. Nous parlons donc de suspicion de macrosomie (39,114).

Il est difficile de définir un poids seuil à partir duquel le risque de dystocie des épaules est très élevé et la mise en place d'une césarienne indiquée. Il n'existe pas de consensus. Conway et *al.* ont mis en œuvre un protocole de césarienne prophylactique pour toutes les femmes diabétiques allant mettre un enfant ayant un poids estimé supérieur à 4,250 kg. Ils ont démontré une réduction de moitié de la survenue de dystocie des épaules et de paralysie du plexus brachial. La césarienne permet de limiter

cette complication mais pas de l'écarter complètement car même après la césarienne il existe 1 à 4 % de cas de paralysie du plexus brachial (138).

D'après les recommandations du CNGOF, si le poids foetal estimé est supérieur à 4,250 ou 4,500 kg, une césarienne est préconisée à cause du risque accru d'accouchement dystocique (58,139).

La mise en évidence de facteurs augmentant le risque de dystocie des épaules est une tâche difficile. 50 à 75 % des cas surviennent en absence de facteur de risque chez la mère. Néanmoins, certains facteurs engagent à la prudence et indiquent la proposition d'un accouchement par césarienne pour éviter un blocage des épaules au moment du passage par voie basse. Un lien étroit a été mis en évidence par plusieurs études entre l'existence d'un diabète maternel et le risque augmenté de dystocie des épaules lors de la parturition. De plus, la macrosomie majore encore plus ce risque. Un enfant né macrosome d'une mère diabétique a un risque multiplié par trois de dystocie des épaules comparé à un enfant né macrosome d'une mère non diabétique.

Ainsi, dans l'étude de Ecker et *al.*, qui vise à identifier les facteurs de risque, nous retrouvons la présence du diabète maternel qu'il soit pré-gestationnel ou gestationnel, un poids foetal supérieur à 4,5kg et une naissance par voie basse. Le taux de survenue d'une paralysie du plexus brachial est respectivement multiplié par 3,19, par 17,94 et par 20 avec la présence de ces facteurs de risque. Bryant et *al.* ont montré que la prévalence de cette complication augmente avec le poids foetal : il est de 0,8 % pour un poids foetal compris entre 3,50 et 3,99 kg, de 3,3 % entre 4 kg et 4,49 kg, de 8 % entre 4,50 et 4,99 kg et enfin de 20 % pour un poids foetal supérieur à 5 kg. De plus, l'utilisation d'instruments lors du travail majore le risque de paralysie chez l'enfant. Selon Kolderup et *al.*, l'emploi des forceps augmente le risque de 3,8 comparé à un accouchement spontané par voie basse (138,140).

En cas de naissance d'un nouveau-né suspecté macrosome, un anesthésiste et un pédiatre doivent être présents dans la salle d'accouchement. Si les techniques mises en place n'aboutissent pas ou en cas de souffrance foetale, une césarienne sera pratiquée.

Par ailleurs, en cas de rétinopathie liée au DT1 ou au DT2, l'extraction est facilitée pour empêcher une aggravation lors de l'effort (42).

3.1.4. Menace d'accouchement prématuré

Lors d'une menace d'accouchement prématuré, la prise en charge comprend l'évaluation des risques selon le terme de la grossesse et les complications possibles, la mise en place d'une tocolyse et d'une accélération de la maturation pulmonaire foetale ainsi que le transfert in utero vers une maternité

adaptée de niveau 3 avec une unité de néonatalogie. C'est le cas lors d'une prééclampsie ou d'un hydramnios.

La tocolyse consiste à inhiber les contractions utérines pour éviter une naissance avant la fin de la 37^e SA et avoir le temps d'accélérer la maturation pulmonaire chez le fœtus. La maturation est accélérée grâce à l'injection de corticoïdes qui activent la synthèse du surfactant alvéolaire permettant ainsi de diminuer le morbi-mortalité. Chez la mère diabétique, la surveillance glycémique doit être renforcée car la corticothérapie engendre des pics d'hyperglycémie transitoire. L'instauration d'une insulinothérapie par voie intraveineuse est parfois nécessaire. La tocolyse est réalisée à l'aide de médicaments tocolytiques. Il en existe de trois types : les β -mimétiques, les antagonistes calciques et les antagonistes compétitifs de l'ocytocine. L'utilisation des β -mimétiques doit être évitée chez la femme enceinte diabétique. Ils peuvent entraîner une acidocétose ainsi qu'une tachycardie fœtale grave en cas d'hypertrophie cardiaque. L'emploi des deux autres classes est préféré (114,141).

3.2. Prise en charge maternelle

La stabilisation de la glycémie pendant l'accouchement est primordiale. En effet, l'hyperglycémie maternelle provoque un hyperinsulinisme fœtal entraînant des hypoglycémies à la naissance dès la coupure du cordon ombilical. Le risque de survenue d'épisodes hypoglycémiques chez les nouveau-nés de mères DT1 ou DT2 est très fortement majoré par une glycémie maternelle supérieure à 1,44 g/L durant le travail (143). Les hypoglycémies maternelles n'ont, quant à elles, pas de répercussion sur le fœtus.

▪ Diabète pré-conceptionnel :

Pendant le travail, une perfusion de glucose et une insulinothérapie par voie intraveineuse est nécessaire chez la femme diabétique en période pré-gestationnelle. L'ajustement de la thérapeutique se base sur la glycémie contrôlée toutes les heures. L'objectif est de maintenir la normo-glycémie pendant toute la durée de l'accouchement.

La parturition représente un effort physique conséquent chez la mère. Elle nécessite beaucoup d'énergie. Pendant l'accouchement, la glycémie doit être maintenue entre 0,72 et 1,26 g/L (102). Pour cela, un apport énergétique indispensable aux tissus est instauré par une perfusion de sérum glucosé. 150 à 200 g de glucoses sont ainsi délivrés en 24 heures. La glycémie est ensuite normalisée par l'administration d'insuline par voie intraveineuse. L'insuline est injectée à l'aide d'une seringue électrique avec un débit ajusté aux glycémies. Le débit de départ est fixé selon la dose totale moyenne d'insuline des jours précédents l'accouchement divisée par 24 (32,39,114).

- Diabète gestationnel :

D'après une étude récente, chez la femme présentant un diabète gestationnel le contrôle glycémique ne nécessite pas de traitement par insuline pendant la parturition dans 86 % des cas. De plus, les hypoglycémies néonatales sont plus souvent retrouvées chez les nouveau-nés de mères traitées par insuline que chez les nouveau-nés de mères sous règles hygiéno-diététiques seules (60,5 % versus 29,5 %) (143).

En conséquence, pour la femme ayant des glycémies équilibrées à l'approche de l'accouchement, la prise en charge au cours du travail ne diffère pas d'une grossesse physiologique. L'instauration d'une insulinothérapie pendant le travail augmente fortement le risque d'hypoglycémie maternelle. Elle n'est donc pas recommandée en systématique. Néanmoins, si la glycémie dépasse 1,44 g/L, alors une perfusion d'insuline associée à une perfusion glucosée peut être établie avec une surveillance accrue des glycémies toutes les heures.

Pour les femmes traitées par insuline à forte dose durant la gestation, le protocole suivi au moment du travail se décide en concertation entre le diabétologue et l'obstétricien (138,139).

3.3. Prise en charge néonatale

Si la naissance de l'enfant se passe sans complications, la surveillance néonatale à la maternité ne diffère pas de celle des autres nouveau-nés (58).

En cas de dystocie des épaules, le pédiatre doit être prévenu et l'examen clinique comprend de façon systématique la recherche d'une quelconque fracture et d'une paralysie du plexus brachial. Le diagnostic d'une paralysie du plexus brachial est clinique mais une radiographie est réalisée pour confirmer. Sans signes cliniques, la réalisation systématique d'une imagerie médicale n'est pas indiquée. En cas de lésion, la mise en place de séances de kinésithérapie doit être précoce. L'avis d'un orthopédiste un mois après la naissance est nécessaire pour vérifier la correction de la paralysie et la récupération des fonctions mobiles. Si la paralysie persiste, un traitement chirurgical est proposé à partir du 3^e mois de l'enfant. De plus, la réalisation d'une gazométrie du cordon est systématique en cas de dystocie des épaules. En effet, elle majore le risque d'asphyxie périnatale et le risque de mortalité néonatale (140).

- Diabète pré-conceptionnel :

Grâce à la prise en charge stricte avant et pendant la grossesse, la mortalité périnatale atteint celui des grossesses non diabétiques, c'est-à-dire environ 1 % (39).

Le principal risque reste les hypoglycémies sévères. L'hypoglycémie néonatale est en effet fortement directement associée au degré de l'hyperglycémie maternelle pendant le travail. Elle est retrouvée chez environ 25 % des enfants nés de mères DT1 (137). Chez un nouveau-né, l'hypoglycémie est caractérisée par une glycémie en dessous de 0,40 g/L, voire 0,35 g/L chez le prématuré. La mesure de la glycémie se fait à l'aide d'une goutte de sang provenant du bord externe du talon. Une glycémie par prélèvement capillaire inférieure à 0,40 g/L nécessite une confirmation par une analyse laboratoire sur sang veineux.

Le suivi est mis en place toutes les heures les six premières heures de vie de l'enfant, puis toutes les six heures durant 48 heures. Il doit débuter dans l'heure qui suit la naissance. Lors d'hypoglycémies persistantes et répétées, l'enfant est hospitalisée en service de néonatalogie et un gavage gastrique peut être nécessaire voire parfois une perfusion de glucose ou de glucagon (121,142).

Pour prévenir ces épisodes d'hypoglycémie, les mères doivent être encouragées à nourrir leur enfant immédiatement après leur naissance, soit par le lait maternel soit au biberon (39,58,114).

- Diabète gestationnel :

Le suivi fœtal au cours de la naissance ne nécessite pas de spécificités particulières d'après les recommandations du CNGOF. Or, lors d'une macrosomie suspectée, d'un risque d'hypoglycémie néonatale ou d'une extraction difficile de l'enfant, un avis pédiatrique est préconisé (138).

La surveillance glycémique n'est pas systématique. Les épisodes d'hypoglycémie néonatale restent peu fréquents. Si le diabète gestationnel n'était pas traité par injection d'insuline mais uniquement par la mise en place de règles hygiéno-diététiques et que le poids à la naissance de l'enfant est normal, le suivi n'est pas indiqué. En revanche, il l'est préconisé si la mère était traitée par insulinothérapie ou si l'enfant présente un poids inférieur au 10^e percentile ou supérieur au 90^e percentile. La surveillance débute après la première tétée et avant la deuxième, sauf si apparition de symptômes de l'hypoglycémie, dans quel cas le contrôle commence plus précocement. La première tétée doit être prise rapidement après la naissance, dans les 30 minutes suivantes. Les autres tétées doivent être prises régulièrement et à intervalle de temps régulier, environ toutes les deux à trois heures (58,139).

Partie III - SUIVI MEDICAL AU COURS DE LA GROSSESSE DIABETIQUE

Toute femme enceinte fait l'objet d'une surveillance adaptée selon le risque estimé de la grossesse.

A. Suivi obstétrical de la grossesse

Pour toutes les femmes enceintes, l'Assurance Maladie prend en charge le suivi de la grossesse jusqu'à l'accouchement, pour s'assurer de son bon déroulement. A ce titre elles bénéficient alors de la mise en place (142) :

- De sept consultations de suivi médical par un médecin ou une sage-femme.
- De trois échographies réalisées à des moments précis de la grossesse pour suivre la croissance du fœtus et dépister des anomalies du développement.
- D'examens biologiques (analyses sanguines et urinaires).
- D'un entretien prénatal obligatoire pour évoquer le projet de grossesse et aborder les questions, les craintes, les difficultés et les besoins de la future mère.
- D'un bilan prénatal de prévention pour parler des éventuels comportements à risque pendant la grossesse (alcool, tabac, drogues...), du mode de vie et de l'alimentation, de la vaccination...
- De sept séances de préparation à la naissance de l'enfant et à la parentalité, individuelles ou collectives.
- D'une consultation bucco-dentaire au quatrième mois de gestation.
- D'autres examens complémentaires si besoin.

1. Consultations médicales

La première consultation se fait avant la fin du premier trimestre, entre la 6^e et la 10^e. L'examen clinique comprend, en plus des mesures effectuées à chaque consultation, le calcul de l'IMC en début voire avant la grossesse si possible et un frottis cervico-utérin si la femme n'est pas à jour (c'est-à-dire plus de deux ans d'intervalle avec le précédent).

Le médecin fait un interrogatoire sur les facteurs de risque personnels (âge, surpoids et obésité, précarité, addictions...), les antécédents médicaux, chirurgicaux, gynécologiques et obstétricaux de la mère (DG antérieur, HTA gravidique, retard de croissance intra-utérine, accouchement prématuré...), ainsi que les antécédents médicaux familiaux (diabète, HTA, maladie thrombo-embolique...). Cet

interrogatoire permet d'adapter au mieux la prise en charge et la surveillance à instaurer par la suite. Lors de cette consultation sont aussi évoqués les traitements médicamenteux pris par la mère, s'il y en a. Certains médicaments contre-indiqués lors de la grossesse nécessitent une substitution. Le médecin informe également sur les risques fœtaux engendrés en cas d'automédication. Tout cela peut être vu lors d'une consultation pré-conceptionnelle si elle a lieu, comme dans le cadre de la femme diabétique avant la grossesse.

De plus, le médecin prescrit des analyses sanguines, la réalisation de la première échographie, et éventuellement une supplémentation en acide folique à prendre jusqu'à la 12^e SA. C'est le moment aussi de déclarer sa grossesse à l'assurance maladie pour une prise en charge du suivi.

Ensuite, chaque mois à partir du 4^e mois de grossesse, le médecin ou la sage-femme effectue un examen clinique avec la prise du poids, la mesure de la tension artérielle pour déceler une possible HTA gravidique, la mesure de la hauteur de l'utérus pour estimer la croissance fœtale et l'écoute du rythme cardiaque du fœtus (136,142).

2. Echographies

Le suivi obstétrical se fait selon les semaines d'aménorrhées (SA). Pour rappel, les SA sont comptées à partir du premier jour des dernières menstruations de la femme. Une grossesse physiologique dure donc 40 à 41 SA. Cela équivaut à 39 semaines de grossesse ou de développement. Un enfant est dit prématuré lorsqu'il naît avant la 37^e SA donc avant le huitième mois révolu. Si la femme présente des règles irrégulières, alors la première échographie permet de dater de façon plus fiable la grossesse selon les mensurations de l'embryon (60,143).

La première échographie dite « de datation » se fait entre la 11^e et la 13^e SA. Elle a pour but de confirmer la grossesse ainsi que de la dater avec plus de précision et donc de fixer la date du terme, selon les mesures biométriques de l'embryon (longueur cranio-caudale et périmètre crânien). La datation est très importante en cas de diabète maternel car souvent c'est une grossesse qui nécessite de déclencher l'accouchement ou de programmer une césarienne. D'autre part elle permet d'établir le nombre d'embryons dans l'utérus (grossesse unique ou gémellaire), de confirmer la viabilité du fœtus, de dépister des malformations graves précoces et de mesurer la clarté nucale dans le cadre du dépistage de la trisomie 21 (142).

La deuxième échographie dite « morphologique » s'effectue entre la 20^e et 24^e SA. Lors de cette échographie le médecin observe la morphologie fœtale à la recherche de malformations et les mouvements actifs de l'enfant, évalue la taille du fœtus et détermine son sexe. Il estime la quantité de liquide amniotique pour détecter un hydramnios. Enfin, il observe l'emplacement du placenta.

La troisième échographie se fait généralement vers la 32^e SA (entre la 30^e et la 35^e SA). Elle permet d'observer les mouvements actifs de l'enfant ainsi que sa croissance et son développement grâce à une prise des mensurations fœtales. Elle précise la position du placenta et celle du fœtus pour pouvoir programmer l'accouchement, elle permet de vérifier que les conditions indispensables à l'accouchement sont remplies (positionnement de l'enfant et du cordon...) (60,142).

3. Examens biologiques

D'une part, le médecin prescrits une prise de sang, à réaliser en général avant la 12^e SA, pour déterminer plusieurs paramètres (136,142) :

- L'immunisation de la mère contre certaines pathologies infectieuses qui présentent des risques pour la grossesse et l'enfant à naître : la rubéole (pas nécessaire si la femme apporte la preuve d'une double vaccination), la toxoplasmose, la syphilis, l'hépatite B, le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) uniquement chez la femme à risque. Si la sérologie pour la rubéole sort négative, une nouvelle prise de sang est à effectuer vers la 20^e SA. Si la sérologie pour la toxoplasmose sort négative, une prise de sang mensuelle est recommandée.
- Le groupe sanguin et le rhésus. Si le rhésus maternel s'avère négatif et celui du père positif, le fœtus a alors 50 % de chance d'avoir un rhésus positif, incompatible avec le sang maternel. Dans ce cas-là, une prise de sang est à réaliser au 6^e et au 8^e mois de grossesse à la recherche d'agglutinines irrégulières. Un traitement à visée préventive par administration d'immunoglobuline humaine anti-D est parfois nécessaire pour éviter une allo-immunisation fœto-maternelle à l'antigène D. La HAS recommande alors une injection systématique de 300 µg de gammaglobuline anti-D entre la 28^e et la 31^e SA.
- La présence d'une anémie nécessitant parfois une supplémentation en fer selon son origine.

D'autre part, une analyse urinaire à l'aide d'une bandelette est effectuée systématiquement à chaque consultation chez toutes les femmes enceintes permettant de mettre en évidence une éventuelle glycosurie (= présence de sucre dans les urines, reflet d'un diabète gestationnel) ou une protéinurie (= présence de protéines dans les urines, reflet d'une HTA gravidique) ou la présence de leucocytes et de nitrites pour détecter une infection urinaire (1,2). La découverte d'une glucosurie impose la mesure de la glycémie à jeun voire la réalisation d'une HGPO, que la femme présente ou non, un ou plusieurs facteur(s) de risque de diabète gestationnel (144). Un examen cyto bactériologique urinaire ou ECBU au laboratoire peut être fait pour mettre en évidence une infection urinaire en cas de présence de signes cliniques.

4. Dépistage de la trisomie 21

Lors de la consultation médicale du premier trimestre, le médecin propose une recherche de la trisomie 21 (60,142). Il s'agit d'une anomalie chromosomique : le fœtus présente trois chromosomes 21 au sein de toutes ces cellules.

Le dépistage se fait par la mesure de plusieurs paramètres :

- A la première échographie, la clarté nucale est mesurée. Si l'épaisseur est supérieure à 3 mm, le risque de trisomie 21 est augmenté.
- Ensuite, un tri-test ou triple test est réalisé entre la 14^e et la 16^e SA. Il s'agit du dosage sanguin de certains marqueurs spécifiques sécrétés par le placenta et le fœtus. La présence de ces marqueurs dans le sang maternel est associée à l'anomalie trisomique.
- L'âge maternel est aussi à prendre en compte. En effet, le risque de survenue d'une trisomie 21 augmente avec l'âge, notamment à partir de 38 ans.

Les résultats permettent d'apprécier le risque d'une atteinte à la trisomie 21. En fonction du risque, il existe deux options :

- Soit un dépistage prénatal non invasif. Il s'agit de la mesure de l'ADN fœtal dans le sang maternel. En effet, le fœtus libère des fragments de son ADN dans le sang de la mère. Si le résultat est positif, le risque de trisomie 21 est augmenté. Dans ce cas, l'obstétricien effectue un caryotype fœtal.
- Soit, en cas de risque très élevé, un caryotype fœtal par amniocentèse. Il s'agit du prélèvement d'un peu de liquide amniotique à travers le ventre de la mère. Les chromosomes du fœtus sont analysés à la recherche d'une anomalie. Le caryotype permet le diagnostic de la trisomie 21.

5. Suivi chez la femme enceinte diabétique

La grossesse chez la femme diabétique est suivie à la fois par un obstétricien et un diabétologue. La prise en charge multidisciplinaire de ces grossesses à risque améliore nettement les issues maternelles et fœtales et évite de nombreuses complications.

- Diabète pré-conceptionnel :

Pour la femme déjà diabétique avant la grossesse (DT1 ou DT2), les consultations obstétricales se font également tous les mois, puis deux fois par mois à partir de la 26^e SA voire toutes les semaines le dernier mois de grossesse. Le suivi est plus rapproché si la mère présente un diabète déséquilibré ou en présence de complications obstétricales.

Lors de la première consultation, le risque malformatif est évalué en fonction du taux d'HbA1c de la période pré-conceptionnelle (114). D'autres échographies peuvent être prescrites en plus des trois préconisées, en particulier en fin de grossesse. Lors de la deuxième échographie une attention plus particulière est donnée à la recherche d'anomalies fœtales. Une échographie vers la 37^e SA permet de déterminer le poids du fœtus et ainsi de planifier la prise en charge lors de l'accouchement.

Le dernier mois, des monitoring cardiaques sont effectués pour s'assurer de la vitalité du fœtus. En effet, le risque de mort in utero augmente en fin de grossesse. Ces monitorings correspondent à l'enregistrement du rythme cardiaque de l'enfant. Si le diabète est équilibré et qu'il n'existe pas de complications (néphropathie, prééclampsie...), la réalisation de deux ou trois monitorings par semaine suffit. La surveillance à domicile se fait de plus en plus. Les données sont transmises par informatique, les enregistrements peuvent alors se faire tous les jours en ambulatoire.

En revanche, si le diabète n'est pas équilibré, une hospitalisation avec une surveillance accrue est indispensable pour rééquilibrer la glycémie, car le risque de mort fœtale est corrélé au niveau d'hyperglycémie. En cas d'anomalie du rythme cardiaque et de souffrance fœtale, il est possible de déclencher l'accouchement avant le terme. En cas de doute, une échocardiographie est pratiquée, elle permet de détecter avec plus de sensibilité des anomalies ou malformations cardiaques chez le fœtus, notamment un épaissement du septum interventriculaire.

Si la grossesse se complique l'hospitalisation est systématique. Parmi les complications, nous retrouvons la prééclampsie, le retard de croissance intra-utérine, la menace d'accouchement de façon prématurée et la rupture des membranes prématurément.

De surcroît, lors des consultations obstétricales d'autres examens que ceux évoqués peuvent être mis en place. La recherche d'une HTA est primordiale avec un suivi accru de la pression artérielle, un dosage de l'uricémie (= concentration d'urée dans le sang) et de la créatininémie (= concentration de créatinine dans le sang) à chaque consultation. Un doppler des artères utérines, effectué en général lors de la deuxième échographie, permet d'estimer le risque de prééclampsie, en particulier en présence d'une néphropathie. Un doppler des artères fœtales permet de mettre en évidence un fœtus à risque de retard de croissance intra-utérine. Enfin, un ECBU est réalisé tous les mois, le risque d'infection urinaire chez la femme diabétique enceinte étant plus élevé (32,39,60).

- Diabète gestationnel :

Comme pour une grossesse physiologique les femmes présentant un diabète gestationnel peuvent être suivies par un médecin ou une sage-femme, or l'appréciation d'un gynécologue-obstétricien reste nécessaire. Selon la HAS, les femmes enceintes atteintes de diabète sont classées dans le groupe des

grossesses à risque ; une consultation chez un gynécologue-obstétricien est alors indiqué. Les consultations médicales permettent de dépister une HTA gravidique et un risque de prééclampsie.

Si la glycémie est équilibrée et qu'il n'y a pas d'anomalie fœtale connue ou de facteur de risque associé, le suivi de la grossesse reste identique à celui d'une femme saine non diabétique. Néanmoins, une échographie supplémentaire peut être effectuée en fin de grossesse pour déterminer le poids de l'enfant et dépister une possible macrosomie. Cela permet par la suite de planifier la voie d'accouchement et la prise en charge à la maternité.

Par ailleurs, en cas de facteur de risque (surpoids, obésité, grossesse tardive, antécédents de HTA, antécédents de néphropathie) ou si le diabète n'est pas bien équilibré, le suivi sera plus régulier par rapport à une grossesse physiologique, à cause du risque augmenté de prééclampsie, de macrosomie, d'hypoglycémie à la naissance et de mort in utero. Dans ce cas-là, d'autres examens peuvent être réalisés pour observer la vitalité fœtale. Pour un diabète mal équilibré ou un traitement par insuline, un suivi par échographie mensuelle est parfois possible (145).

Les consignes de suivi sont fixées selon les facteurs de risques associés de la mère. Par exemple, le suivi cardiaque du fœtus lors d'un diabète gestationnel équilibré n'est pas nécessaire ; pour un diabète gestationnel mal équilibré ou traité par insuline, il est à envisager selon les facteurs de risques de la mère. D'autre part, pour un DT2 découvert durant la gestation, une surveillance renforcée du fœtus est recommandée à compter de la 32^e SA (58,139,146).

B. Suivi diabétologique

En cas de diabète pré-conceptionnel avec un mauvais équilibre, les consultations médicales pour le suivi du diabète se font tous les 15 jours pour pouvoir adapter au mieux le traitement et équilibrer la glycémie. Ces rendez-vous peuvent ensuite être espacés selon l'évolution des glycémies (39,60).

En ce qui concerne le diabète gestationnel, le suivi chez un diabétologue se fait tous les mois. Les rendez-vous peuvent être plus rapprochés en cas de diabète mal équilibré.

1. Suivi de l'équilibre du diabète

1.1. Autosurveillance glycémique

Comme évoqué auparavant, l'autosurveillance glycémique est un des piliers de la prise en charge mais également du suivi du diabète chez la femme enceinte et ceci aussi bien chez la femme avec un diabète préexistant à la grossesse que chez la femme avec un diabète gestationnel (60).

En fonction du matériel utilisé, les résultats des glycémies sont consignés dans un carnet ou, grâce aux nouvelles applications disponibles, sur les smartphones ; il est possible d'y connecter le lecteur de glycémie. Ainsi, les résultats sont transmis au médecin tous les jours. Un suivi à distance est alors envisageable. Cela permet aussi d'adapter le traitement (diététique et insuline) à tout moment.

La surveillance continue du glucose à l'aide d'un capteur permet un meilleur contrôle des glycémies chez la femme enceinte. Elle n'est pas mise en place pour toutes les femmes présentant un diabète lors de leur grossesse. En général, elle est retrouvée chez la femme atteinte de DT1.

Dans l'étude CONCEPTT (*Continuous glucose monitoring in women with type 1 diabetes in pregnancy trial*), l'impact de la mise en place d'une surveillance continue du glucose a été étudié chez des femmes enceintes et des femmes témoins. Avec ce système, comparé à l'autosurveillance classique par prélèvement capillaire, le temps passé dans la zone cible de glycémie est plus important (68 % contre 61 %) et le temps passé dans la zone d'hyperglycémie moins importante (27 % contre 32 %). Une réduction des complications néonatales a été observée avec moins de nouveau-nés atteints de macrosomie, moins d'hospitalisation en unité néonatale de soins intensifs et moins d'hypoglycémies néonatales (49).

1.2. Hémoglobine glyquée et fructosamine

Le glucose se fixe sur les protéines de l'organisme. C'est ce que nous appelons la glycation. C'est un phénomène non enzymatique. Le glucose interagit avec la fonction amine des protéines et crée une liaison irréversible. Plus la glycémie est élevée, plus les phénomènes de glycation sont fréquents.

L'hémoglobine A1 (HbA1) est la protéine la plus abondante de l'organisme. Elle se trouve dans les globules rouges ayant une durée de vie de 120 jours. Le glucose se fixe donc à cette HbA1 et la glycation donne naissance à l'hémoglobine glyquée HbA1c. L'HbA1c est le marqueur de l'imprégnation glycémique des trois à quatre derniers mois, comparé à la glycémie veineuse qui montre l'état glycémique d'un individu à un instant donné. Les variations de l'HbA1c traduisent les variations glycémiques. C'est ce que nous appelons la « mémoire glycémique ». Elle permet la visualisation rétrospective de l'équilibre glycémique d'un individu mais aussi de l'efficacité de la thérapeutique.

Telle que détaillée dans le tableau 18, plus la glycémie est équilibrée, plus le taux d'HbA1c est bas. Une HbA1c de 7 % correspond à une moyenne glycémique de 1,50 g/L. Un taux élevé est corrélé à l'apparition de complications du diabète. Elle a une forte valeur prédictive du risque de microangiopathies et de macroangiopathies à long terme.

Taux d'HbA1c	Glycémie nyctémérale moyenne
5%	0,97 g/L
6%	1,26 g/L
7%	1,54 g/L
8%	1,83 g/L
9%	2,12 g/L
10%	2,40 g/L
11%	2,69 g/L
12%	2,98 g/L

Tableau 18 - Tableau d'équivalence entre la glycémie moyenne et l'HbA1c
 Source : Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques

Le dosage de l'HbA1c se fait sur prélèvement de sang veineux. A l'hôpital, une mesure capillaire sur une goutte de sang prélevée au bout du doigt est possible. En général, elle est dosée tous les trois mois, voire six mois si le diabète est bien équilibré. L'objectif fixé dépend du profil du patient, de son âge, de son type de diabète, de ses complications et de son traitement (13,38).

Or, lors de la grossesse, la femme présente une légère anémie physiologique (= baisse du taux de globules rouges circulants). Cette anémie entraîne une production plus intense de globules rouges et d'hémoglobine pour refaire les stocks, donc un renouvellement plus rapide se met en place réduisant ainsi la demi-vie moyenne de l'hémoglobine et donnant alors un taux d'HbA1c plus bas. Le taux d'HbA1c est légèrement diminué au cours de la grossesse, ce qui fausse le reflet de l'équilibre glycémique. Le dosage de l'HbA1c n'est donc pas utilisable pendant la grossesse. Néanmoins, chez une femme présentant un diabète avant la conception, le diabétologue a la possibilité de comparer la cinétique de l'HbA1c mesurée avant la grossesse à celle mesurée tout au long de la grossesse. Il peut alors percevoir une éventuelle variation.

En alternative, les biologistes utilisent la fructosamine qui est le reflet de la glycation de toutes les protéines du sérum, excepté l'hémoglobine. Elle traduit l'équilibre glycémique sur une période d'une à trois semaines. Elle permet la surveillance glycémique chez la femme enceinte et en cas de troubles de l'érythropoïèse comme l'anémie. Comme l'HbA1c, elle est également dosée sur sang veineux (38,147). Chez un individu sain, le taux de fructosamine est compris entre 205 et 285 $\mu\text{mol/L}$. Dans le cadre du diabète, elle doit être inférieure ou égale à 350 $\mu\text{mol/L}$ (148).

Le dosage de la fructosamine offre un avantage chez la femme enceinte diabétique par rapport au dosage de l'HbA1c. Busson et *al.* ont montré dans leur étude que la fructosamine avait une meilleure corrélation avec la moyenne glycémique du mois précédent son dosage par rapport à l'HbA1c. En effet, la fructosamine traduit l'équilibre glycémique des dernières semaines alors que l'HbA1c reflète la glycémie des trois derniers mois. Ainsi, l'impact d'une modification du traitement sur la glycémie sera plus finement observé sur le dosage de la fructosamine. La réactivité précoce de la fructosamine et sa corrélation avec la moyenne glycémique des trois dernières semaines font qu'elle a intérêt majeur pour le suivi de l'équilibre glycémique et pour prévenir les complications fœto-maternelles (149).

- Diabète pré-conceptionnel :

Chez la femme diabétique, le taux d'HbA1c doit être inférieur à 7 %, au mieux 6,5 %, avant et tout au long de la grossesse. Un contrôle strict des glycémies et un taux d'HbA1c inférieur à 7 % avant la grossesse permettent de diminuer le risque d'avortement spontané, de malformations congénitales, de prééclampsie et de mort in utero. Le taux d'HbA1c est aussi un facteur prédictif des complications obstétriques (49).

Le dosage de l'HbA1c est préconisé tous les deux mois, alors que le dosage de la fructosamine (reflet de l'équilibre glycémique mais sur une courte période comparée à l'HbA1c, sur deux à trois semaines uniquement) doit être fait tous les 15 jours (150).

- Diabète gestationnel :

Dans le cadre du diabète gestationnel, un dosage de l'HbA1c en début de grossesse est intéressant pour rechercher un diabète préexistant à la grossesse. En cas de facteur de risque de diabète, une glycémie à jeun voire un dosage de l'HbA1c avant même la conception est utile pour détecter un DT2 méconnu. Lors de la grossesse un dosage de la fructosamine une fois par mois est préconisé. Ce taux doit diminuer physiologiquement tout au long de la gestation (70).

2. Suivi des complications du diabète pré-conceptionnel

Le suivi de l'évolution ou l'apparition de microangiopathies s'effectue tous les trois mois. Par contre, si la femme présente des complications avant la grossesse, la surveillance va être plus fréquente. Une visite chez le diabétologue est alors programmée tous les mois.

Le suivi médical comprend un fond d'œil, la mesure de la tension artérielle et un bilan rénal à la recherche d'une quelconque anomalie avec réalisation d'une protéinurie et/ou microalbuminurie. Ces examens sont effectués au mieux avant la grossesse lors de la consultation pré-conceptionnelle puis pendant la grossesse selon le suivi mis en place (136,151).

Le fond d'œil permet de rechercher une éventuelle rétinopathie pouvant s'aggraver au cours de la grossesse. Il est à réaliser tous les trimestres s'il n'existe pas d'anomalie ou chaque mois s'il y a une rétinopathie préexistante à la gestation, et ensuite la première année après la naissance de l'enfant. Une angiographie ou un traitement par laser peuvent être programmés pendant la gestation si le traitement s'avère nécessaire (54).

En cas de néphropathie, la contrôle de la tension artérielle et des glycémies est primordiale pour éviter que la grossesse n'aggrave la fonction rénale. Un bilan rénal et la mesure de la tension sont faits au moins tous les mois (46).

C. Suivi en post-partum et à long terme

1. Suivi en post-partum

Le post-partum désigne la période après l'accouchement et jusqu'au retours de couches, c'est-à-dire la réapparition des règles chez la mère (vers le 21^e jour environ) (80).

1.1. De la mère

1.1.1. Prise en charge normale

A la maternité, un examen médical quotidien est effectué chez la mère. Il comporte la prise de la température, la mesure du pouls et de la tension artérielle, la palpation de l'abdomen pour vérifier la rétractation normale de l'utérus, l'examen des mollets pour détecter une phlébite, l'examen des seins ainsi que la surveillance de la cicatrisation du périnée en cas d'épisiotomie ou de la paroi abdominale en cas de césarienne. Un examen gynécologique est réalisé permettant d'évoquer la mise en place d'une contraception si la mère le souhaite (152).

A la sortie de la maternité, une consultation post-natale est pratiquée, en général par le médecin ou la sage-femme qui a suivi la grossesse, entre la 6^e et la 8^e semaine après l'accouchement. Il est possible de mettre en place une rééducation périnéale et abdominale post-partum si c'est nécessaire (136).

1.1.2. Prise en charge en cas de diabète maternel

▪ Diabète pré-conceptionnel :

Dans le cas d'un DT1, les besoins en insuline chutent juste après l'accouchement. En effet, la diminution de la concentration des hormones placentaires (hormone lactogène placentaire et hormone de croissance humaine) entraîne une élévation de la sensibilité à l'insuline. Les doses d'insuline sont alors réduites de moitié immédiatement après l'accouchement, puis une adaptation est effectuée les jours suivants selon la glycémie. En quelques jours voire semaines, les doses nécessaires redeviennent celles d'avant la conception. La surveillance des glycémies reste primordiale et ce jusqu'au retour d'une alimentation normale et l'obtention de doses stables d'insuline. Le risque d'hypoglycémie est fréquent en post-partum, d'autant plus si la mère allaite car l'allaitement consomme énormément de calories. La mesure régulière des glycémies avant et après chaque tétée ainsi que l'adaptation des doses d'insuline est importante (39,49,54).

De plus, ces femmes ont un risque triplé de développer une thyroïdite auto-immune en post-partum jusqu'à quelques mois après l'accouchement, par rapport aux femmes non diabétiques. Un dosage sanguin des hormones thyroïdiennes est alors effectué environ trois mois après l'accouchement (49).

Chez la femme atteinte de DT2, le traitement par insuline est arrêté après la délivrance du fait de la diminution des besoins. La thérapeutique consiste en la poursuite des règles hygiéno-diététiques. Si les objectifs glycémiques ne sont pas atteints, un traitement médicamenteux peut être mis en place, conditionné par le choix de l'allaitement ou non. Si la mère opte pour l'allaitement au sein, l'insulinothérapie est maintenue car les antidiabétiques oraux sont contre-indiqués. Au contraire, si l'enfant est nourri au biberon, les antidiabétiques oraux peuvent être repris après la naissance (42).

- Diabète gestationnel :

La surveillance glycémique est maintenue pour vérifier la normalisation après l'accouchement. Le traitement par insuline, si instauré pendant la grossesse, est arrêté (58,139).

Dans certains cas, la mère présente une hyperglycémie persistante en post-partum immédiat (c'est-à-dire dans les trois mois après la parturition) : dans leur étude, Benhalima et *al.* ont détecté une anomalie de la glycémie chez 16 % des patientes par réalisation d'une épreuve d'HGPO 12 semaines après leur accouchement. Plus l'hyperglycémie est importante au cours de la grossesse, plus le risque d'une dysglycémie en post-partum augmente, sans seuil connu. D'autres facteurs de risque de dysglycémie après l'accouchement ont été identifiés : le diagnostic précoce du diabète gestationnel, l'âge maternel, l'IMC maternel élevé, le besoin d'une insulinothérapie au cours de la grossesse et une glycémie à jeun élevée lors de l'HGPO (153). Des glycémies élevées mesurées par dosage capillaire évoquent l'existence d'un diabète en dehors de la gestation. Ces glycémies doivent être confirmées par une mesure au laboratoire. Chez ces patientes, la thérapeutique doit être poursuivie pour maintenir la glycémie équilibrée (154).

Dans le cadre d'un DT2 méconnu avant la grossesse et diagnostiqué à cette occasion, la glycémie ne se normalise pas après la naissance. Si la seule mise en place de règles hygiéno-diététiques permet d'équilibrer la glycémie, un traitement médicamenteux ne sera alors pas nécessaire. Dans le cas contraire, le choix de la thérapeutique est fonction de l'alimentation du nouveau-né au lait maternel ou au biberon (155).

1.2. Du nouveau-né

1.2.1. Prise en charge normale

Directement après la naissance, la vitalité de l'enfant est appréciée grâce au score d'Apgar. La fréquence cardiaque, la respiration, le tonus, la réactivité aux stimuli et la coloration de la peau sont ainsi inspectées. Cet examen est réalisé trois fois : à une minute de vie, puis à cinq minutes puis à dix minutes. L'examen médical comporte la pesée du nouveau-né, la mesure de la taille et du périmètre crânien, la prise de la température, une auscultation cardiaque et pulmonaire, etc..

En France, un dépistage néonatal de certaines pathologies rares est fait chez tous les nouveau-nés : la phénylcétonurie, l'hypothyroïdie congénitale, l'hyperplasie des surrénales congénitale, la mucoviscidose, le déficit en medium-chain-acyl-coA-déshydrogénase et la drépanocytose (uniquement chez les enfants à risque). De plus, un dépistage de la surdité est effectué à la maternité (152,156).

Aussi, un examen clinique complet, obligatoire en France, est effectué et un certificat de santé établi par un pédiatre avant le huitième jour de l'enfant (157).

1.2.2. Prise en charge en cas de diabète maternel

Le principal risque pour le nouveau-né de mère diabétique reste la survenue d'hypoglycémies sévères, majoré en cas de macrosomie, de poids faible à la naissance ou de traitement par insuline pendant la grossesse (144).

Les autres complications d'une grossesse diabétique sont également surveillées, à savoir l'ictère néonatal, la détresse respiratoire, la polyglobulie, l'hyperbilirubinémie et l'hypocalcémie (114,137).

2. Suivi à long terme

2.1. De la mère

▪ Diabète pré-conceptionnel :

Chez la femme avec un DT1 ou DT2, le suivi après le post-partum redevient le même que celui avant la grossesse. Les consultations chez le diabétologue se font tous les trois mois voire six mois si le diabète est équilibré. L'autosurveillance est maintenue dans le cadre de l'insulinothérapie et pour les antidiabétiques oraux hypoglyc mians. Le dosage de l'HbA1c s'effectue de nouveau tous les trois mois, avec un objectif fixé selon l'âge du patient, l'ancienneté du diabète, les problèmes cardiovasculaires et les anomalies de la fonction rénale. Chez la plupart des patients, il se situe autour de 7 % (21,102).

Au niveau du suivi des microangiopathies et des macroangiopathies, les bilans lipidique, rénal et cardiovasculaire ainsi qu'ophtalmologique sont faits chaque année (21).

▪ Diabète gestationnel :

La majorité des femmes ayant présenté un diabète gestationnel retrouve une tolérance normale au glucose juste après leur accouchement. Cependant, le risque de développer une intolérance au glucose ou une anomalie de l'homéostasie glycémique par la suite reste élevée (153,158).

D'une part, le fait d'avoir présenté un diabète gestationnel lors d'une première grossesse augmente le risque lors d'une grossesse ultérieure. La revue systématique de Kim et *al.*, publiée en 2007 et regroupant 13 études menées entre 1965 et 2006 dans différents pays, indique que le taux de récurrence d'un diabète gestationnel variait de 30 à 84 % selon l'origine ethnique de la femme (de 52 à 69 % chez les femmes américaines d'origine africaine, latine et asiatique versus 30 à 37 % chez les femmes américaines d'origine caucasienne) (158,159). Ce taux peut être expliqué en partie par un moins bon suivi de ces populations dites « minoritaires » ; d'autres facteurs de risque, comme l'obésité et l'âge maternel élevé, favorisaient également la récurrence. De plus, le taux de récurrence était de 75 % si le diabète gestationnel de la grossesse précédente était traité par insuline et il se développait plus précocement lors de la nouvelle grossesse (158).

Dans l'étude de Bachaoui-Bousahba et *al.*, des facteurs prédictifs ont pu être associés à la survenue d'un nouveau diabète gestationnel Il s'agit de l'âge maternel élevé, de l'obésité, du besoin d'une insulinothérapie pendant la grossesse et de l'origine ethnique non caucasienne (160). L'identification de ces facteurs de risque de récurrence permet de cibler les femmes très à risque pour pouvoir les informer et les dépister précocement lors d'une prochaine grossesse (158,160).

D'autre part, la survenue d'un diabète gestationnel augmente également le risque de développer un diabète de type 2 plus tard (58,139,144) : 30 à 50 % des femmes avec un antécédent de diabète gestationnel développeront un DT2 dans les dix années suivant leur accouchement (153).

En France, faisant suite à l'étude Diagest dont l'objectif était de déterminer la prévalence du diabète gestationnel, l'étude Diagest 2 a inclus 713 femmes ayant accouché en 1996 dans 15 maternités du Nord-Pas-de-Calais Cette seconde étude avait notamment pour objectif d'étudier le risque de développer une anomalie du métabolisme glucidique après un diabète gestationnel (161,162). La présence d'un diabète (souvent un DT2), d'une intolérance au glucose (IGT) ou d'une altération de la glycémie à jeun (IFG) a été recherchée en moyenne 6,75 ans après l'accouchement. Chez les femmes ayant eu un diabète gestationnel, un taux plus élevé d'anomalie du métabolisme glucidique (39,9 % versus 6,3 %) était observé par rapport au groupe témoin : 18 % de diabète, 13,4 % d'IGT et 8,5 % d'IFG (versus 0,9 %, 2,1 % et 3,6 %, respectivement). Les anomalies du métabolisme glucidique étaient également plus fréquentes chez les femmes ayant présenté une altération de la tolérance au glucose au cours de leur grossesse, sans diagnostic de diabète gestationnel (6,3 % de diabète, 11,3 % d'IGT et 6,3 % d'IFG). Elles présentaient aussi un risque de DT2 mais à un degré moindre par rapport à un antécédent de diabète gestationnel. Par la suite, le suivi a été prolongé jusqu'à 11 ans après la grossesse et une progression de la prévalence du DT2 était observée : 35,6 % des femmes ayant eu un diabète gestationnel présentaient alors un DT2, 8,9 % une IGT et 5,3 % une IFG (versus 3,9 %, 4,5 % et 1,3 %, respectivement, dans le groupe témoin). Il existe donc une persistance et même une progression

du risque dans le temps. Les mêmes évolutions sont observées chez les femmes avec une hyperglycémie modérée (12,3 %, 15,7 % et 10,7 %, respectivement). Cette étude confirme le risque élevé d'apparition d'une anomalie de la tolérance au glucose, risque qui augmente avec les années, après un diabète gestationnel ou une altération de la glycémie pendant la grossesse (161,162).

L'étude Irlandaise ATLANTIC-DIP (*Atlantic Diabetes in Pregnancy*), ayant recruté près de 650 femmes caucasiennes d'origine Européenne entre 2007 et 2010, a confirmé ces résultats : 26 % des femmes avec un antécédent de diabète gestationnel présentaient une dysglycémie cinq ans en moyenne après leur accouchement (contre 4 % chez les témoins) (153,163). La méta-analyse de Bellamy et *al.* en 2009, qui regroupait 20 études de cohorte, a calculé un risque de DT2 ultérieur multiplié par 7,5 après un diabète gestationnel par rapport aux femmes ayant vécu une grossesse normo-glycémique. Le risque était multiplié par 4,7 dans les cinq ans après le diabète gestationnel et par 9,4 au-delà. Les femmes concernées étaient majoritairement d'origine caucasienne (158,164). Dans l'essai *Diabetes Prevention Program*, une incidence presque doublée du DT2 était mise en évidence chez ces femmes 12 ans après (15,2 contre 8,9 pour 100 personnes par an dans la population normale) (158,164).

Toutes les études menées sur ce sujet confirment l'existence d'un risque accru de développer un DT2. D'après le CNGOF, le risque est multiplié par 7 par rapport à la population générale et perdure pendant au moins 25 ans après la grossesse (58). Le dépistage du diabète gestationnel permet donc d'identifier un groupe de femmes à risque de DT2 ultérieur. En revanche, le risque de développer un DT1 ne semble pas être augmenté. Son dépistage n'est donc pas utile en systématique.

D'autres facteurs majorent le risque de DT2. L'étude de Schaefer-Graf et *al.* a permis d'identifier les facteurs prédictifs d'un trouble de la tolérance glucidique (IFG, IGT et DT2) en post-partum, identifié par une HGPO effectuée six à douze semaines après l'accouchement (163). Il s'agit :

- D'un IMC supérieur ou égal à 30 kg/m² (situation de surpoids ou d'obésité) ; la prévalence d'une glycémie anormale après HGPO atteint 36 % chez ces femmes contre 17 % dans le groupe témoin.
- D'un diagnostic précoce de diabète gestationnel, avant la 24^e SA, avec un risque quasiment doublé (32 % versus 18 % dans le groupe témoin).
- D'une glycémie élevée (> 2 g/L) une heure après une HGPO pendant la grossesse (35 % versus 15 % dans le groupe témoin) ; c'est le facteur prédictif le plus fort.
- D'un traitement par insuline pendant la grossesse (30 % versus 14,5 % dans le groupe témoin).

Les femmes ont été classées en trois catégories : faible risque (un facteur de risque), risque intermédiaire (deux facteurs de risque) et risque élevé (plus de deux facteurs de risque). Pour le groupe à faible risque, la prévalence d'une glycémie anormale lors une HGPO s'élevait à 11,5 % dont 1,2 % de DT2 (figures 28 et 29). Pour le groupe à risque intermédiaire, la prévalence d'une glycémie anormale lors une HGPO s'élevait à 28,5 % dont 9,2 % de DT2. Enfin, pour le groupe à risque élevé, une glycémie anormale lors d'une HGPO concernait plus d'une femme sur deux en post-partum (51,3 %) dont 14,4 % de DT2. Les femmes ayant plus de deux facteurs de risque avaient un risque très élevé de présenter une anomalie de la tolérance glucidique : elles représentaient 67,8 % des glycémies anormales diagnostiqués suite à une HGPO et 86,2 % des cas de diabète. La connaissance de ces facteurs de risque permet de déterminer quelles sont les femmes prioritaires pour le dépistage du DT2 ; le CNGOF a ensuite repris les mêmes facteurs de risque (158,165).

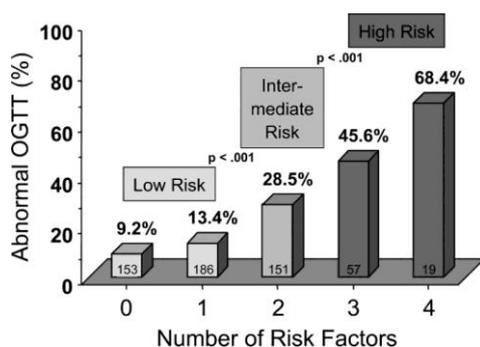


Figure 29 - Taux de glycémie anormale suite à une HGPO en post-partum en fonction des facteurs de risque présenté(s) par la femme

Source : SCHAEFER-GRAF UM. et al.

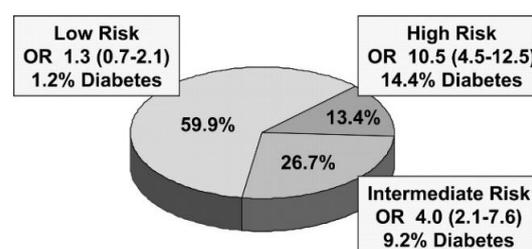


Figure 28 - Taux de diagnostic de DT2 en post-partum en fonction des facteurs de risque présenté(s) par la femme
Source : SCHAEFER-GRAF UM. et al.

Par conséquent, le dépistage du DT2 chez ce groupe de femme est fortement recommandé. Il est réalisé à l'aide d'une glycémie à jeun ou une HGPO, même si cette dernière est plus sensible. Le dosage du taux d'HbA1c n'est pas recommandé en France. Ce dépistage doit être fait lors de la consultation post-natale six à huit semaines après la naissance, puis à trois mois de l'accouchement ou à la fin de l'allaitement, ainsi qu'avant toute nouvelle grossesse (la programmation des futures grossesses est importante) et ensuite tous les trois ans pendant 25 ans. Il est plus régulier en cas de facteur de risque associé. Il est effectué chaque année dans ce cas-là (58,144).

Cependant, le pourcentage de femmes qui assistent à ce dépistage reste encore faible. Dans une étude réalisée à la maternité de La Teste entre les années 2012 et 2014, seulement 52 % des femmes ayant eu un diabète gestationnel avaient effectué le dépistage de DT2 en post-partum. Le taux de dépistage était plus important pour les femmes ayant reçu l'information nécessaire pour la réalisation du test à la sortie de la maternité. De plus, les femmes ayant été traitées par insuline au cours de leur grossesse participaient plus souvent au programme de dépistage (166). Dans l'étude de Kim et al., 90 % des femmes déclaraient être au courant du risque de DT2 ultérieur mais seulement 16 % d'entre elles pensaient être concernées par ce risque. Les femmes se sentant les plus concernées étaient plus souvent obèses ou présentaient des antécédents familiaux de diabète (158).

Il est donc important de mettre en place un réel accompagnement de ces femmes pour améliorer le taux de dépistage de DT2 et les sensibiliser sur les risques encourus après la grossesse. Une campagne d'information menée en Seine-Saint-Denis, destinée aux professionnels de santé aussi bien hospitaliers que libéraux ainsi qu'aux femmes avec un antécédent de diabète gestationnel, a permis d'augmenter les taux de dépistage de DT2 de 30 à 50 % (153).

De surcroît, après un diabète gestationnel, le risque d'apparition d'un syndrome métabolique est également augmenté d'un facteur 2 à 5 (158). Chez la femme, le syndrome métabolique est défini par un tour de taille supérieur à 80 cm associé à deux autres critères parmi l'hyperglycémie, l'hypertension artérielle et la dyslipidémie. Une étude de cohorte danoise publiée en 2005 comparait le devenir de plus de 400 femmes ayant eu un diabète gestationnel entre 1978 et 1996 à un groupe témoin de 1 000 femmes, 9,8 ans en moyenne après leur grossesse. La prévalence du syndrome métabolique était trois fois plus élevée chez les femmes avec un antécédent de diabète gestationnel par rapport au groupe témoin (38 % versus 13,5 %) et multipliée par sept en cas d'obésité (158,167).

Enfin, dans la cohorte canadienne incluant près de 350 000 femmes dont la grossesse se déroulait entre 1994 et 1998, dont près de 14 000 ayant eu un diabète gestationnel, le risque de maladie cardiovasculaire après un diabète gestationnel était multiplié par 1,7 sur un suivi moyen de 12,3 ans (158,168). Les femmes qui présentaient un trouble modéré de la glycorégulation pendant leur grossesse présentaient également un risque accru de développer une pathologie cardiovasculaire (risque multiplié par 1,2). L'étude américaine de Tobias et *al.* menée sur plus de 25 000 femmes ayant accouché entre 1991 et 2007, montre un risque augmenté de 26 % de développer une hypertension artérielle chez les femmes ayant un antécédent de diabète gestationnel. L'incidence de l'HTA était de 1,76 cas pour 100 personnes par an contre 0,95 dans le groupe témoin (169).

Ces données de la littérature suggèrent que le dépistage du diabète gestationnel et de toute anomalie du métabolisme glucidique, même légère, au cours de la grossesse permet d'identifier des femmes à risque de développer plus tard des maladies métaboliques et/ou cardiovasculaires. Par conséquent, un suivi médical est nécessaire. Il doit promouvoir la poursuite des modifications des habitudes de vie initiées lors de la grossesse. Une alimentation équilibrée avec une restriction de la consommation de graisses, la pratique régulière d'un exercice physique et le contrôle du statut pondéral permettent de réduire le risque de survenue ultérieure d'anomalies métaboliques et cardiovasculaires. Également, un suivi régulier sur le plan métabolique, la recherche de facteurs de risque cardiovasculaire et la mise en place d'un traitement si nécessaire doivent être proposés. Une stratégie de prévention secondaire doit impérativement être initiée chez ces femmes dès leur sortie d'hospitalisation (58).

En 2008, l'étude multicentrique randomisée *Diabetes Prevention Program (DPP)*, menée aux États-Unis sur plus de 2 700 individus à haut risque de manifester un DT2, a étudié les bienfaits de l'exercice physique sur la prévention du DT2 (en dehors d'un antécédent de diabète gestationnel) (37). Un groupe d'individus a bénéficié d'un programme de prévention avec une préconisation de la pratique d'une activité physique (30 minutes par jour au moins 5 jours par semaine) et d'une perte de poids (visant 5 % du poids corporel), tandis qu'un autre groupe n'a bénéficié d'aucune prise en charge particulière. L'essai a montré une nette diminution de près de 34 % de l'incidence du DT2 chez le groupe « intervention » après dix ans de suivi : l'incidence était de 11 cas pour 100 personnes par an dans le groupe témoin et de 4,8 cas pour 100 personnes par an dans le groupe intervention (158,170).

Dans le cadre de cette étude, les femmes ayant eu un diabète gestationnel ont été réparties en trois groupes : groupe « standard » avec des conseils hygiéno-diététiques délivrés deux fois par an et un placebo ; groupe « metformine » ; groupe « intervention intensive » avec un placebo, des entretiens diététiques fréquents et la pratique d'exercice physique (30 à 60 min/j au moins cinq jours par semaine). Après un suivi de trois ans, l'incidence du DT2 était divisée par deux dans le groupe « intervention intensive » et le groupe « metformine » (7,4 et 7,8 pour 100 personnes par an contre 15,2 dans le groupe « standard »). Près de 68 % des participantes avaient un IMC compris entre 28 et 40 et moins de 15 % avaient un IMC normal. Une intervention intensive comportant suivi diététique et pratique d'activité physique régulière ou la prise de metformine permettraient de réduire le risque de DT2 chez les femmes avec un antécédent de diabète gestationnel et en surcharge pondérale. Depuis 2017, l'American Diabetes Association (ADA) recommande l'administration de la Metformine associée à des règles hygiéno-diététiques dans la prévention du DT2 chez les femmes avec un antécédent de diabète gestationnel (131). Rappelons qu'en France la metformine n'est pas indiquée dans la prévention du DT2 (158,170).

L'étude Diagest 3, menée en France et débutée en 2010, visait à prévenir l'apparition du DT2 chez les femmes avec un antécédent de diabète gestationnel associé à un autre facteur de risque. Des réunions de groupe, des entretiens individuels ainsi qu'un accompagnement nutritionnel et sportif ont été mis en place durant trois ans. Seulement 55 % des 516 patientes sont allées au bout du programme ; par ailleurs, celui-ci n'a pas permis d'observer une réduction du taux d'apparition du DT2 (171).

La cohorte finlandaise multicentrique randomisée RADIEL a évalué l'efficacité d'un régime diététique et la pratique d'un exercice physique avant, pendant et après la grossesse pour restreindre la prise de poids au cours de la grossesse, prévenir le diabète gestationnel et les anomalies métaboliques à long terme. Entre 2008 et 2014, plus de 700 femmes à haut risque de diabète, en première moitié de grossesse (n = 493) ou prévoyant une future grossesse (n = 235), ont été affectées dans le groupe « intervention » (conseils hygiéno-diététiques, pratique d'un exercice physique, consultations médicales) ou dans le groupe « témoin » (soins habituels basiques). Le suivi de la mère et de l'enfant

s'est d'abord fait jusqu'à 12 mois après l'accouchement, puis jusqu'au dixième anniversaire de l'enfant dans la deuxième phase de l'étude. Les résultats montrent que la perte de poids chez les femmes avec un haut risque d'obésité diminuait le risque ultérieur de DT2 et de maladies cardiovasculaires et que le contrôle de la prise de poids durant la grossesse permettait de réduire le risque d'obésité ultérieur. Une telle intervention pendant voire avant la grossesse semble efficace pour instaurer de nouvelles habitudes alimentaires chez les femmes. Ces interventions pourraient également permettre d'améliorer la santé des générations suivantes (172).

De surcroît, des études se sont intéressées au bénéfice de l'allaitement au sein en cas d'anomalies de régulation glycémique. Les femmes qui font le choix d'allaiter leur nouveau-né pendant plus de trois mois consécutifs présentaient deux fois moins de dysglycémies dans les quatre années suivant leur accouchement, mais également une diminution du risque de diabète dans les douze ans (153).

2.2. De l'enfant

2.2.1. Prise en charge normale

Lors de l'enfance, l'assurance maladie prend en charge le suivi médical obligatoire de tous les enfants de la naissance jusqu'à leurs seize ans. Il est réalisé par un médecin généraliste ou un pédiatre hospitalier ou libéral ou alors dans une structure de protection maternelle et infantile (PMI) uniquement jusqu'à six ans. Ce suivi se compose de vingt rendez-vous médicaux durant l'enfance et l'adolescence (figure 30). Il permet de vérifier le bon développement et la croissance de l'enfant, son état de santé physique et mental ainsi que la mise en place de la vaccination (156,157).



Figure 30 - Calendrier de consultation médicale recommandé chez l'enfant et l'adolescent
Source : ameli.fr

2.2.2. Prise en charge en cas de diabète maternel

Les enfants nés de mères diabétiques pendant la grossesse constituent un groupe à risque de développer des complications métaboliques plus tard (durant l'enfance, l'adolescence ou l'âge adulte).

En 1995, Silverman a voulu étudier l'influence de l'environnement métabolique in utero sur le développement à long terme de l'enfant (173). Il a mesuré la concentration d'insuline dans le liquide amniotique en fin de grossesse comme marqueur du fonctionnement des cellules β pancréatiques. Après la naissance de l'enfant, la glycémie et le taux plasmatique d'insuline ont été mesurés chaque année. Silverman a mis en évidence un risque accru de trouble du métabolisme glucidique chez les enfants nés de mères diabétiques (DT1, DT2 ou DG), avec une prévalence qui augmente avec le temps (1,2 % chez les moins de 5 ans, 5,4 % entre 5 et 9 ans, 19,3 % entre 10 et 16 ans). L'étude a confirmé que le développement d'une intolérance au glucose est une complication à long terme du diabète maternel pendant la grossesse. De plus, un trouble de la tolérance glucidique était retrouvé chez 33,3 % des enfants présentant un taux d'insuline élevé dans le liquide amniotique, contre 3,7 % dans le groupe témoin avec un taux d'insuline normal. La concentration d'insuline dans le liquide amniotique, reflet d'un hyperinsulinisme fœtal, est donc un facteur prédictif (173).

En 1998, une autre étude de Silverman a démontré l'impact de l'environnement métabolique in utero sur le risque d'obésité durant l'enfance et l'adolescence. La macrosomie présente à la naissance se résorbe vers l'âge d'un an, mais la surcharge pondérale réapparaît au cours de l'enfance. L'IMC moyen vers 14 à 17 ans est plus élevé chez les enfants nés de mères diabétiques par rapport à la population générale (24,6 kg/m² versus 20,9 kg/m²). Ici aussi la concentration d'insuline dans le liquide amniotique était plus élevée dans les cas d'obésité. C'est donc également un facteur prédictif de l'obésité (174).

Selon le concept du « déterminisme fœtal » ou « programming » en anglo-saxon, certaines situations rencontrées lors de la vie in utero pourraient constituer un facteur de risque de nombreuses pathologies de l'enfance et de l'adulte ; il met en lumière l'impact du milieu fœtal in utero sur le développement ultérieur de pathologies. En effet, le fœtus développe une réponse adaptative sous l'influence de cet environnement. Ce phénomène va modifier la fonction de différents organes par des mécanismes épigénétiques, c'est-à-dire que l'expression de certains gènes va être modulée, sans altérer la séquence d'ADN (175). Un environnement hyperglycémique, comme dans le cadre du diabète maternel, entraîne des modifications du développement fœtal ; ces modifications acquises peuvent ensuite être transmises sur plusieurs générations. Ainsi, un phénomène transgénérationnel pourrait expliquer l'augmentation brutale de l'incidence des troubles métaboliques et vasculaires dans la population actuelle (175,180). Or, il ne faut pas négliger le rôle des habitudes alimentaires, de la sédentarité et d'autres facteurs environnementaux rencontrés au cours de la vie dans la genèse de ces pathologies.

Les pédiatres, les médecins et autres professionnels de santé impliqués dans le suivi de ces enfants nés de mères diabétiques doivent être informés de ces risques. Une prise en charge globale doit être mise en place devant l'apparition de troubles de la corpulence, de troubles de la tolérance glucidique ou d'anomalies de tension artérielle. Une surveillance plus régulière est alors nécessaire. Un mode de

vie sain avec une alimentation équilibrée et la pratique d'une activité régulière doivent être encouragés chez tous les enfants pour limiter le risque de maladies ultérieures (58,144).

- Diabète pré-conceptionnel :

Chez l'enfant né de mère diabétique avant la grossesse, en particulier de mère atteinte de DT2, il existe une augmentation du risque d'obésité. Une relation linéaire a été établie entre le poids à la naissance et la corpulence à l'âge adulte caractérisée par l'IMC. Un enfant né macrosome a plus de risque d'être en surpoids ou en situation d'obésité par la suite (151,175).

De plus, un individu ayant des antécédents familiaux de diabète est plus à risque de développer un diabète. C'est un des facteurs de risque du diabète, notamment du DT2. Un enfant a 10 à 30 % de chance d'être diabétique si l'un des parents présente un diabète. Ce risque augmente si les deux parents sont atteints de DT2, il passe à 30 à 60 % (21). Les habitudes alimentaires et la sédentarité concernent des familles entières et celles-ci sont transmises aux générations suivantes. En revanche, le risque de développer un diabète est moindre pour un enfant né mère atteinte de DT1 ; il est de l'ordre de 1,3 % (176).

Par ailleurs, le risque de développer un syndrome métabolique par rapport à la population générale est multiplié par 2 chez les enfants nés de mères DT1 (153).

- Diabète gestationnel :

Comme pour les enfants nés de mères avec un diabète préexistant, les enfants nés de mères avec un diabète gestationnel présentent un risque plus élevé de développer une obésité ou un diabète en grandissant.

L'étude prospective française Diagest 2 a suivi 515 enfants du Nord-Pas-de-Calais âgés en moyenne de 11,1 ans, dont 49,9 % nés de mères avec un diabète gestationnel, 29,1 % nés de mères présentant une hyperglycémie modérée pendant la grossesse et 21 % nés de mères témoins. Le premier objectif était d'étudier le risque d'obésité chez ces enfants. Le taux de masse grasse était relativement plus important chez les enfants nés de mères avec diabète gestationnel ou hyperglycémie modérée par rapport au groupe témoin (25,7 % et 26,1 % contre 23,7 %). Le deuxième objectif était d'étudier le lien entre le poids à la naissance et l'IMC pendant l'enfance. Un risque augmenté de surcharge pondérale était en effet observé chez les enfants nés macrosomes de mères DG comparé à ceux nés macrosomes de mères non diabétiques. Donc, ces enfants ont plus de risque de présenter une surcharge pondérale et encore plus s'ils sont atteints de macrosomie à la naissance (177).

L'étude d'Hillier et *al.* a également mis en évidence une augmentation accrue du risque d'obésité chez plus de 9 000 enfants originaires du Nord-Ouest des Etats-Unis et d'Hawaï, âgés de 5 à 7 ans et nés de mères présentant une hyperglycémie au cours de leur grossesse. Les taux étaient similaires dans la population caucasienne et non caucasienne (178). En revanche, en ajustant sur l'IMC de la mère avant la conception, le risque de développer un surpoids chez les enfants exposés à un diabète gestationnel in utero était nettement diminué. Le rôle de la surcharge pondérale maternelle ne doit pas être négligé en tant que facteur de risque d'obésité de l'enfant.

En ce qui concerne les anomalies de l'homéostasie glucidique, un taux plus élevé de dysglycémie durant l'enfance ou l'adolescence est également retrouvé chez les enfants nés de mères DG. Un risque accru de DT2 a été mis en évidence mais des facteurs génétiques ne peuvent être exclus (179).

Aussi, certaines études ont mis en évidence le lien entre l'exposition au diabète gestationnel et une tension artérielle élevée chez l'enfant : une augmentation de quelques millimètres de mercure (mmHg) de la tension artérielle systolique a ainsi été observée (179).

Enfin, le risque de syndrome métabolique est aussi multiplié par quatre chez les enfants nés de mères DG (153). Le syndrome métabolique a d'abord été défini chez l'adulte comme un syndrome regroupant plusieurs facteurs de risque et qui, à terme, expose le patient à la survenue d'un diabète et de maladies cardiovasculaires. Chez l'enfant, il n'existe pas de consensus et par conséquent, la prévalence varie énormément d'une étude à l'autre. Toutefois, plusieurs études montrent un taux plus élevé de syndrome métabolique chez les enfants nés de mères DG (175,180,181). Les critères retenus sont l'IMC, la tension artérielle, le taux de triglycérides et de HDL-cholestérol et le degré de tolérance au glucose de l'enfant. De plus, la macrosomie majore le risque de développer un syndrome métabolique et d'autant plus lorsqu'elle est la conséquence d'un diabète maternel gestationnel. Dans l'étude de Boney, la prévalence était plus élevée chez les enfants de 6 à 11 ans nés macrosomes de mères diabétiques, par rapport aux enfants nés avec un poids normal de mères diabétiques et aux enfants macrosomes nés de mères saines (50 % versus 21 % versus 29 %) (175).

Par ailleurs, les données scientifiques actuelles n'apportent pas de preuve suffisante pour affirmer que le maintien de l'équilibre glycémique durant la grossesse pourrait réduire l'apparition de ces anomalies métaboliques chez les descendants de mères DG (179). Des études d'intervention contrôlées et suivant les enfants pendant plusieurs années sont nécessaires pour pouvoir conclure.

Partie IV - PLACE DU PHARMACIEN

D'OFFICINE DANS LE PARCOURS DE SOIN

A. Accompagnement de la patiente

La grossesse est source d'angoisse chez la femme : peur que le bébé ne soit pas en bonne santé, des changements physiques, psychiques et hormonaux, des nouvelles responsabilités, etc... Lorsqu'elle est compliquée d'un diabète, quel qu'en soit le type, ces éléments anxiogènes sont décuplés. La future mère doit impérativement être suivie de près médicalement et réussir à contrôler ses glycémies pour éviter au maximum les complications fœto-maternelles liées au diabète.

Dans le cadre d'un diabète pré-conceptionnel, il est recommandé de préparer la grossesse avant la conception : bilan diabétique suivi et régulier quelques mois avant et régime alimentaire pour atteindre la normo-glycémie et maximiser ainsi les conditions de sécurité pour la mère et l'enfant. Il est important de le rappeler à la jeune femme diabétique désirant concevoir. Il faut les encourager dans cette démarche et expliquer l'immense intérêt de la programmation d'une grossesse.

Dans le cadre d'un diabète gestationnel, la pose du diagnostic est souvent un choc pour la femme enceinte. Rapidement, la patiente soumise à une surveillance médicale renforcée, doit s'engager dans un parcours de soin contraignant, suivre un traitement et s'adapter à de nouvelles habitudes alimentaires. Submergée d'informations, la patiente peut se sentir perdue dans le parcours pluridisciplinaire (gynécologue, endocrinologue, diététicien). Le pharmacien, par sa proximité et sa disponibilité, est une aide importante dans l'éducation thérapeutique. Il joue un rôle clé pour établir une relation de confiance et permettre à la patiente d'exprimer toutes ses craintes face à son état. Il peut alors cerner l'environnement, les connaissances et les pratiques de la patiente.

Tout d'abord, le pharmacien doit être à l'écoute de la patiente et la rassurer sur les issues favorables d'un diabète gestationnel grâce à la thérapeutique mise en place. Ensuite, en fonction des observations effectuées, il veille à la compréhension de toutes les notions abordées auparavant et cible, le cas échéant, en adaptant le vocabulaire, ses conseils pour l'accompagner le mieux possible dans la prise en charge de la maladie. Il l'aide à intégrer les principales notions de la maladie, en complétant, en reformulant et en rappelant les points essentiels. Il peut revenir sur des notions incomprises, apporter des solutions pratiques, donner des informations sur le traitement et former la patiente à la manipulation du matériel utilisé. Enfin, le pharmacien insiste sur la nécessité du dépistage d'un diabète gestationnel lors d'une nouvelle grossesse et du risque de DT2 à long terme. Le pharmacien arrive en dernière position dans le parcours de soin et c'est là que son rôle est capital.

B. Rappel des mesures hygiéno-diététiques

Le pharmacien peut rappeler les règles nutritionnelles concernant le diabète chez la femme enceinte, en faisant attention cependant à la culpabilité et à la crainte provoquée. En effet, il est capital d'avoir une alimentation équilibrée et variée, de manger de tout et en quantité raisonnable. Il convient d'insister sur le fait que les glucides sont des nutriments essentiels à la croissance du fœtus à ne pas proscrire de l'alimentation. La quantité de glucides apportée par l'alimentation doit être répartie de façon équitable entre les trois principaux repas de la journée et équivalente d'un jour à l'autre. Ainsi, les équivalents glucidiques des aliments doivent être connus. Ces tableaux devraient se trouver dans toutes les officines pour pouvoir répondre aux questions des patientes ou simplement pour pouvoir les fournir en cas de besoin.

Il est utile de rappeler à toutes les femmes enceintes les aliments à privilégier lors d'une grossesse pour apporter les nutriments essentiels au développement du fœtus et ceux à éviter. De plus, certaines habitudes de vie doivent être écartées pendant la gestation comme l'alcool, le tabac et les drogues notamment. Le pharmacien doit savoir renseigner sur les structures qui prennent en charge ces situations et les modalités thérapeutiques mises en place.

Ensuite, le pharmacien insiste sur la maîtrise du poids au cours de la grossesse sans culpabilisation : une prise de poids excessive favorise l'insulinorésistance et aggrave le diabète mais la mise en place d'un régime calorique restrictif peut être aussi néfaste pour le développement du fœtus.

Par ailleurs, il pourra conseiller de poursuivre ces recommandations nutritionnelles même après la grossesse : une alimentation saine minimise les risques de DT2 ultérieur en cas de diabète gestationnel et en cas de diabète préexistant, favorise le contrôle glycémique.

Enfin, il est important de mentionner l'intérêt et les bienfaits de la pratique d'une activité physique. Outre la détente et le bien-être physique et mental, en cas de diabète elle permet de réguler la glycémie et de réduire l'insulinorésistance. Dans ce cadre, il convient d'insister sur l'importance de la surveillance glycémique avant et après l'effort, voire pendant, pour prévenir les épisodes d'hypoglycémie.

C. Autosurveillance glycémique

1. Objectifs glycémiques

Il est important que la femme enceinte diabétique connaisse bien les objectifs glycémiques fixés pour pouvoir suivre elle-même son diabète et être autonome dans la gestion de la maladie. Si ce n'est pas déjà fait, les objectifs peuvent être notés dans le carnet de surveillance. De même, les notions d'hyperglycémie et d'hypoglycémie sont à connaître. Un point primordial de la prise en charge de ces patientes est la connaissance et le repérage des signes d'hypoglycémie ainsi que la conduite à tenir. Le pharmacien est là pour rappeler ces notions. Ces patientes, quel que soit le type de diabète, doivent impérativement et toujours avoir sur elle de quoi se resucrer.

2. Matériel

Il existe deux différentes façons de mesurer la glycémie : soit à partir du prélèvement d'une goutte de sang au bout du doigt, il s'agit d'une glycémie capillaire, soit grâce à un appareil qui mesure le taux de sucre interstitiel. Le choix se fait en fonction du mode de vie du patient, de son âge, de sa capacité à manipuler et à comprendre. La prescription doit être adaptée à la patiente.

2.1. Glycémies capillaires (113,182)

Pour mesurer la glycémie capillaire à partir d'une goutte de sang prélevée au bout du doigt, le matériel nécessaire est le suivant :

- Un lecteur de glycémie (figure 31) pour mesurer la glycémie et afficher le résultat. Le réglage de la date et de l'heure est primordial pour le suivi. L'Assurance Maladie rembourse un lecteur tous les quatre ans chez l'adulte ; pour le diabète gestationnel, la femme a droit à un lecteur remboursé pendant sa grossesse.



Figure 31 - Exemple d'un lecteur glycémique OneTouch Select Plus®
Source : gammeonetouch.fr

- Un stylo auto-piqueur (figure 32) sur lequel il faut fixer la lancette avec une possibilité de régler la profondeur de la piqûre. Un auto-piqueur par année est remboursé par l'Assurance Maladie.



Figure 33 - Exemple d'auto-piqueur
Source :
gammeonetouch.fr

- Une lancette stérile (figure 33) à usage unique pour piquer la peau. Elle doit être changée après chaque piqûre. Outre le risque infectieux, la réutilisation des lancettes provoque une piqûre plus douloureuse. Les lancettes usagées se jettent dans les collecteurs DASRI (Déchets d'activités de soins à risque infectieux). Il existe des variantes :



Figure 32 - Exemple de lancette
Source :
gammeonetouch.fr

- o Des barillets distributeurs de six lancettes avec lesquels six mesures de glycémies peuvent être réalisées permettant ainsi de limiter leur manipulation.
- o Des auto-piqueurs « tout-en-un » avec des lancettes intégrées à jeter après utilisation.

- Une bandelette réactive (figure 34) à usage unique sur laquelle est déposée la goutte de sang. Les bandelettes doivent correspondre au modèle du lecteur. Après ouverture, elles se gardent trois à six mois, selon les modèles, dans le flacon fermé et à l'abri de l'humidité. Il convient de vérifier la date de péremption avant utilisation. Il existe des cassettes permettant de faire plusieurs dizaines de tests sans utiliser de bandelettes limitant ainsi les manipulations.



Figure 34 - Exemple de bandelettes
Source :
gammeonetouch.fr

- Un carnet de surveillance pour y reporter les résultats des glycémies (voir Annexe 1 – Modèle d'un carnet d'autosurveillance glycémique). Certains lecteurs peuvent se connecter à des applications permettant l'enregistrement des données et ainsi la visualisation des variations de glycémie tout au long de la journée.

Les bandelettes réactives permettant la mesure du taux de glucose sont imprégnées d'une enzyme : la glucose-oxydase ou la glucose déshydrogénase. Au contact du glucose présent dans la goutte de sang, l'enzyme catalyse une réaction entraînant une modification électrochimique proportionnelle à la glycémie qui est traduite en une valeur affichée sur le lecteur.

Pour assurer des résultats justes et fiables, le lecteur de glycémie doit être calibré, contrôlé et nettoyé selon les consignes du fabricant. Certains paramètres peuvent fausser le résultat : l'oxygène, l'hypercholestérolémie, les anticoagulants oraux directs et les antivitamines K, la vitamine C, l'alcool et les solutions hydroalcooliques, le sucre resté sur les mains après un repas, des traces d'encre, des traces de crème, etc... En cas d'un quelconque doute, il convient de se fier au résultat du laboratoire.

Deux paramètres importants sont à connaître pour la lecture des résultats. L'affichage de « LO » sur l'écran signifie que la glycémie est inférieure à 0,20 g/L. La patiente est en hypoglycémie sévère, c'est une urgence. L'affichage de « HI » sur l'écran signifie que la glycémie est supérieure à 6,00 g/L (113).

Depuis 2016, tous les appareils doivent respecter la norme NF EN ISO 15197:2013 qui garantit une performance acceptable de ces systèmes avec des résultats de qualité et une marge d'erreur convenable. Cette norme assure que les glycémies obtenues sont fiables : 95 % des résultats doivent être compris dans un intervalle de plus ou moins 0,15 g/L de la valeur de référence, c'est-à-dire la glycémie veineuse mesurée au laboratoire, pour des concentrations inférieures à 1,00 g/L, ainsi que dans un intervalle de plus ou moins 15 % pour des concentrations supérieures ou égales à 1,00 g/L (93,183).

Il existe différents modèles détaillés dans le tableau suivant (22,184). Le choix se fait selon le mode de vie du patient ; le matériel le plus adapté lui est proposé.

Laboratoire	Lecteur
Bayer	Contour Next One Contour XT Contour Plus
Lifescan	OneTouch Select + OneTouch Verio OneTouch Verio Reflect OneTouch Verio Flex OneTouch Verio IQ
Abbott	FreeStyle Optium Neo FreeStyle Papillon Vision FreeStyle Freedom Lite
Roche	Accu-chek Mobile Accu-chek Performa Accu-chek Guide
Sanofi	MyStar Extra MyStar Plus BGStar MyStar DoseCoach

Tableau 19 - Liste des principaux lecteurs de glycémies sur le marché
Source : Diabétologie clinique (BUYSSCHAERT M.)

2.2. Surveillance du glucose en continue

Ce système correspond à une électrode qui mesure le taux de sucre dans le liquide interstitiel et non pas dans le sang (figure 35), de manière continue sur 24 heures. Le taux de sucre dans le liquide interstitiel, c'est-à-dire dans le liquide qui entoure les cellules justes en dessous de la peau, reflète le taux présent dans le sang. Cependant, il existe un décalage dans le temps. En effet, un décalage de cinq minutes est observé entre le taux de glucose dans le sang et celui dans le liquide interstitiel. Ce temps correspond au passage du glucose du sang vers les tissus.

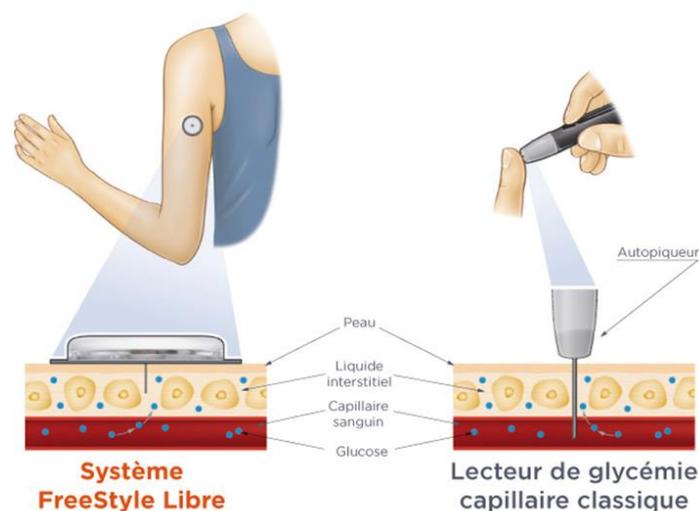


Figure 35 - Glycémie interstitielle versus glycémie capillaire

Source : freestylelibre.lu

Les capteurs permettent de constater à la fois la glycémie à n'importe quel moment de la journée sans besoin de se piquer et la tendance d'évolution sur plusieurs heures. Une analyse plus fine des glycémies est possible car une valeur est donnée et enregistrée dans le lecteur toutes les quinze minutes.

Cette méthode de mesure comprend un capteur qui se pose sur la peau d'une durée de vie de plusieurs jours (6 à 14 jours selon les modèles), un dispositif d'insertion automatique et un lecteur permettant de collecter et d'afficher les résultats. Le capteur mesure et enregistre le taux de glucose en permanence, de jour comme de nuit. C'est un réel gain en ce qui concerne le contrôle glycémique. Un autre avantage est que le capteur est laissé en place plusieurs jours d'affilés : il n'y a plus besoin de se piquer le bout du doigt quotidiennement pour connaître sa glycémie. De plus, il existe pour certains modèles des alarmes pour prévenir en cas d'hypoglycémie. Les capteurs peuvent se connecter à la pompe à insuline à l'aide de transmetteurs, permettant ainsi d'optimiser et d'ajuster le traitement par insuline selon la glycémie. Pour ce dernier système, au préalable, des glycémies capillaires sont demandées au moins deux fois par jour pour le calibrer et obtenir des résultats plus justes (185,186).

Pour pouvoir bénéficier de ce type de capteur, certaines conditions doivent être remplies : le patient doit être âgé de plus de 4 ans, atteint d'un DT1 ou DT2, être traité par insuline avec une pompe ou avec au minimum trois injections par jour, surveiller sa glycémie au minimum trois fois par jour et enfin avoir reçu une formation pratique à l'utilisation de ce système. La première prescription, valable un an, ne peut être effectuée que par un diabétologue ou un pédiatre spécialisé, avec généralement une période d'essai de trois mois (100). Chez la femme enceinte, ce système est donc aperçu chez celles qui ont un diabète préexistant à la grossesse.

Le seul modèle disponible en officine est le FreeStyle Libre (figure 36) (187).

Remarque :

Certains appareils permettent également la mesure de la cétonémie à l'aide d'autres bandelettes spéciales.



Figure 36 - Capteur et lecteur glycémique FreeStyle Libre®
Source : freestylelibre.lu

3. Etapes de la mesure des glycémies capillaires

Nous allons voir maintenant les étapes à suivre pour réaliser une mesure de la glycémie par prélèvement capillaire (figure 37). Les consignes peuvent différer selon les laboratoires (113,188). Le pharmacien doit être capable de procéder à une démonstration et de vérifier la bonne pratique de la patiente.

Tout d'abord, la patiente doit bien se laver les mains à l'eau chaude et au savon, les rincer puis les sécher. Elle ne doit pas utiliser de solution hydroalcoolique car elle fausse les résultats. Il est important de bien se laver les mains car de nombreux produits peuvent influencer les résultats. L'eau chaude favorise la vasodilatation et donc le recueil d'une goutte de sang. Le séchage doit être minutieux car l'eau rend le prélèvement sanguin plus compliqué et risque de diluer le sang.

Ensuite, il faut préparer le matériel nécessaire à la mesure.

- En premier lieu, l'auto-piqueur : il faut y insérer une lancette neuve. Pour cela, l'embout est dévissé, la lancette insérée, le capuchon protecteur retiré par une simple rotation puis l'embout revissé. La patiente sélectionne alors la profondeur de pénétration en faisant tourner la molette. Il est conseillé de commencer par la plus petite profondeur et si cela ne suffit pas, de l'augmenter au fur et à mesure. Enfin, l'auto-piqueur est armé en tirant sur le bouton d'armement.
- En second lieu, le lecteur de glycémie : il faut y insérer une nouvelle bandelette. Le lecteur s'active après insertion de la bandelette. Il ne faut pas oublier de refermer le flacon des bandelettes immédiatement après.



Puis, la patiente peut effectuer le prélèvement. La piqûre est effectuée sur les faces latérales des trois derniers doigts, en évitant les lésions. Il faut préserver la pulpe du bout du doigt et les doigts de la pince (le pouce et l'index). Il convient d'alterner entre les deux mains et de mettre en place une rotation des sites de piqûre (changement de main, de doigt, de côté) afin de réduire les callosités et les pertes de sensibilité. Comme pour l'injection d'insuline, le site de la piqûre doit être changé à chaque mesure. Pour faciliter le prélèvement, il est recommandé de laisser ses bras ballants le long du corps en secouant les mains puis de masser et de presser le doigt de l'intérieur de la paume vers l'extrémité pour un afflux de sang jusqu'aux pointes. Les mains doivent être maintenues au niveau du cœur au moment du prélèvement.

Enfin, la goutte de sang est aspirée par capillarité par la bandelette. Il ne faut pas déposer la goutte au-dessus de la bandelette mais le doigt doit être rapproché de cette dernière sans la toucher. La goutte de sang monte seule sur la bandelette. Le résultat est lisible en quelques secondes. L'aiguille souillée est sécurisée et le matériel rangé.

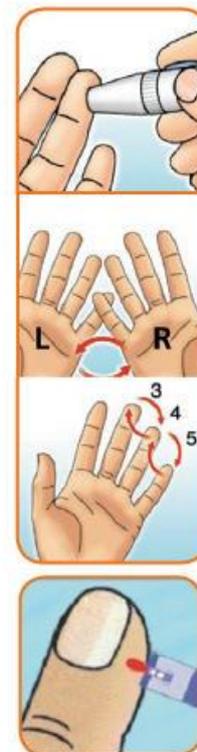


Figure 37 - Etapes de l'autosurveillance glycémique capillaire
Source : bd.com

Dans le carnet d'autosurveillance, la patiente note la date et l'heure de la mesure, la glycémie obtenue et les conditions dans lesquelles la mesure a été réalisée (par exemple avant ou après le repas, après une activité physique, lors d'un stress, lors d'une montée de fièvre, etc...). Le pharmacien peut proposer de mettre en place un code couleur pour bien visualiser les variations de glycémie, vert pour les hypoglycémies et rouge pour les hyperglycémies par exemple. Il existe également des applications ou des logiciels sur lesquels les résultats peuvent être transférés. Avec ces systèmes, il est possible de connaître la tendance glycémique sur plusieurs jours voire semaines, d'obtenir une moyenne glycémique, de visualiser le temps passé dans la zone cible, etc... De plus, ces pratiques permettent de communiquer à distance les résultats à l'équipe de soin. Le pharmacien doit insister sur l'importance de tenir le carnet à jour. La patiente doit impérativement apporter son carnet à toutes les consultations diabétologiques ou diététiques (100).

D. Insulinothérapie

En tant que spécialiste du bon usage des médicaments, le pharmacien dispense les conseils appropriés pour la conservation de l'insuline et la technique d'injection. Il tâche de faire prendre conscience à la patiente de l'intérêt du bon usage et de la maîtrise de la technique d'injection pour une prise en charge réussie et plus sereine. L'insulinothérapie est souvent perçue comme une démarche délicate et

difficile. Il est important de rassurer la patiente nouvellement mise sous insuline et de calmer ses inquiétudes.

1. Modalités de conservation

Le pharmacien informe la patiente des modalités de conservation de l'insuline et vérifie leur bonne application à chaque délivrance. Un stylo ou flacon non ouvert se conserve au réfrigérateur entre 2 et 8 °C, comme à l'officine, jusqu'à la date de péremption. L'insuline ne doit jamais être congelée car en dessous de 0 °C, elle s'inactive complètement. Il est donc conseillé de garder les boîtes d'insuline préférentiellement dans le bac à légumes. C'est un endroit isolé où il y a peu de risque de congélation. L'activité de l'insuline se détériore à une température élevée mais elle peut résister à une température de 30 à 40 °C pendant une quinzaine de jours. A ces températures, elle se dénature progressivement, contrairement à la congélation qui inactive immédiatement l'insuline. Une fois le flacon ou le stylo entamé, il peut rester à une température ambiante ne dépassant pas 25 °C pendant un mois, ce qui permet une injection plus agréable. L'injection d'une insuline trop froide diffuse plus lentement et peut engendrer des douleurs type brûlure au niveau du site d'injection. Après un mois, la patiente doit jeter le flacon ou stylo et en commencer un autre même si toute l'insuline n'a pas été utilisée. Nous pouvons proposer à la patiente d'inscrire la date d'ouverture sur le flacon ou le stylo. Si la patiente part en voyage dans un pays chaud, elle peut laisser son insuline à température ambiante même supérieure à 30 °C, l'action de l'insuline diminue petit à petit. De retour des vacances, la patiente doit impérativement jeter le flacon ou le stylo entamé et en utiliser un nouveau. De même, en cas de doute, il est préférable de le jeter et d'en reprendre un autre.

Enfin, l'insuline s'altère sous l'action de la lumière. Elle doit donc se ranger à un endroit à l'abri de la lumière et de la chaleur. Les flacons doivent être conservés dans leur boîte et les cartouches dans leur stylo. Ils sont ainsi protégés de la lumière (106,113,188).

2. Zones et points d'injection

Comme l'insuline est une protéine, elle est dégradée par les enzymes digestives, donc l'administration ne peut se faire que par injection. La patiente doit s'injecter l'insuline sous la peau, en sous-cutané.

Il existe plusieurs zones où l'insuline peut être injectée (figure 39) : l'abdomen (au minimum à deux centimètres du nombril), l'arrière et le haut du bras, l'extérieur et le haut des cuisses, le côté et le haut des fesses. Ces zones ne possèdent pas les mêmes caractéristiques d'absorption. En effet, la vitesse d'absorption est plus rapide au niveau de l'abdomen et des bras. C'est pour cela qu'il est conseillé de s'administrer les insulines rapides dans ces parties du corps tandis que les insulines lentes seront plutôt

injectées au niveau des cuisses et des fesses. Ce n'est toutefois pas une obligation. L'injection doit se faire contre la peau, en aucun cas à travers un vêtement.

Par ailleurs, la vitesse d'absorption est modifiée selon la technique d'injection. Une administration directement dans le muscle accélère le passage de l'insuline vers la circulation sanguine. L'utilisation active des muscles autour de la zone d'injection accélère également l'absorption. Ainsi, si l'insuline est injectée au niveau de la cuisse, il ne faut pas pratiquer une activité physique utilisant les muscles de la cuisse, comme la marche ou la course à pied, juste après l'administration. Le passage de l'insuline vers le sang sera plus rapide et donc la patiente peut être exposée à une hypoglycémie.

Pour une bonne injection, l'aiguille doit être enfoncée entièrement, sur toute sa longueur, pour éviter que l'insuline ne ressorte par le point d'injection. Dans ce cas, la totalité de la dose n'arrive pas dans le sang et la patiente risque une hyperglycémie.

Il est préférable de garder la même zone d'injection pour le même horaire, par exemple au niveau de l'abdomen le matin et au niveau de la cuisse le soir. Cela permet une régularité dans l'absorption et la libération d'insuline. Cependant, il est important de changer de point d'injection à chaque nouvelle piqûre pour éviter l'apparition de lipodystrophies. Une rotation des points d'injections dans une même zone doit être mise en place, en tournant dans le sens des aiguilles d'une montre par exemple (figure 38). Un minimum de deux centimètres est à respecter entre deux points d'injection. De même, il est suggéré d'alterner entre le côté gauche et le côté droit d'une semaine à l'autre. Ces précautions peuvent être rappelées à la patiente lors de la délivrance de l'insuline à l'officine (32,113).

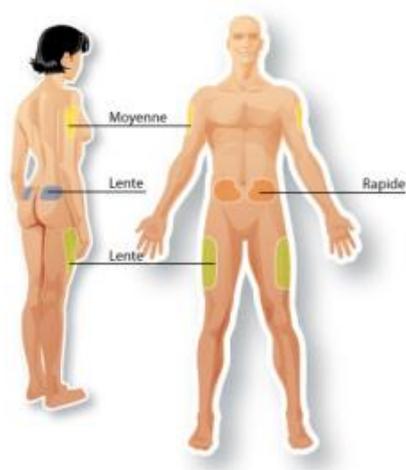


Figure 39 - Zones d'injection
Source : omedit-centre.fr

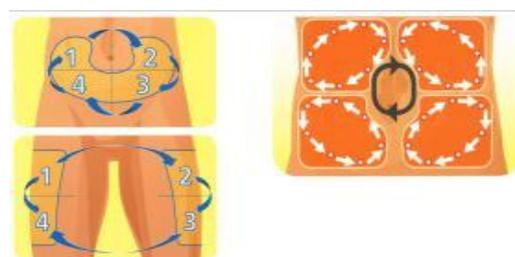


Figure 38 - Rotation des points d'injection
Source : omedit-centre.fr

Enfin, le soin des zones d'injection est un autre point important. Avant l'administration, la zone doit être inspectée pour faire la piqûre sur une peau saine, propre et non lésée. Si besoin, une désinfection peut être effectuée juste avant à l'aide d'une solution alcoolique. Les lipodystrophies, œdèmes, rougeurs, hématomes, cicatrices, zones d'inflammation ou d'infection doivent être évités (188).

3. Matériel

Plusieurs matériels sont mis à disposition du patient (189) :

- Des stylos préremplis jetables et des aiguilles.
- Des stylos rechargeables avec des cartouches et des aiguilles.
- Des flacons et des seringues.
- Des pompes à insuline.

3.1. Les stylos (113,189)

Les stylos permettent l'injection de l'insuline en sous-cutané. Ils se composent de plusieurs éléments :

- Une extrémité d'injection où se fixe l'aiguille,
- Un réservoir à insuline,
- Une fenêtre dans laquelle est affichée la dose d'insuline à injecter,
- Une bague permettant d'ajuster la dose,
- Et un bouton d'injection à l'autre extrémité.

C'est le matériel le plus utilisé par les patientes du fait de sa simplicité et de sa praticabilité. La sélection des doses à administrer peut se faire par demi, une ou deux unités selon le modèle du stylo. Pour éviter les contaminations, le stylo est à utiliser par une seule et même patiente.

Il existe deux types de stylos :

- Les stylos préremplis jetables prêts à l'emploi (figure 40). Lorsque le réservoir à insuline est vide, le stylo est jeté. Ils sont très pratiques et les plus utilisés par les patientes.

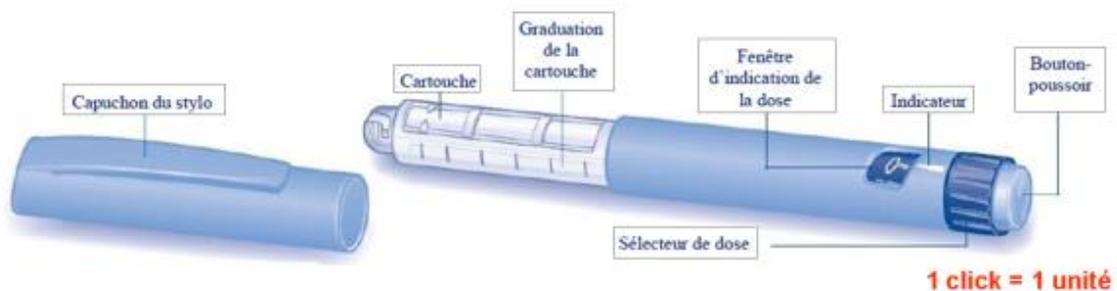


Figure 40 - Modèle d'un stylo jetable

Source : omedit-centre.fr

- Les stylos réutilisables sont équipés d'une cartouche remplie d'insuline rechargeable (figure 41). Lorsque le réservoir est vide, la cartouche est jetée et remplacée par une nouvelle en gardant le même stylo. Le même stylo est utilisé, il convient donc de le conserver. Les cartouches sont délivrées à part.

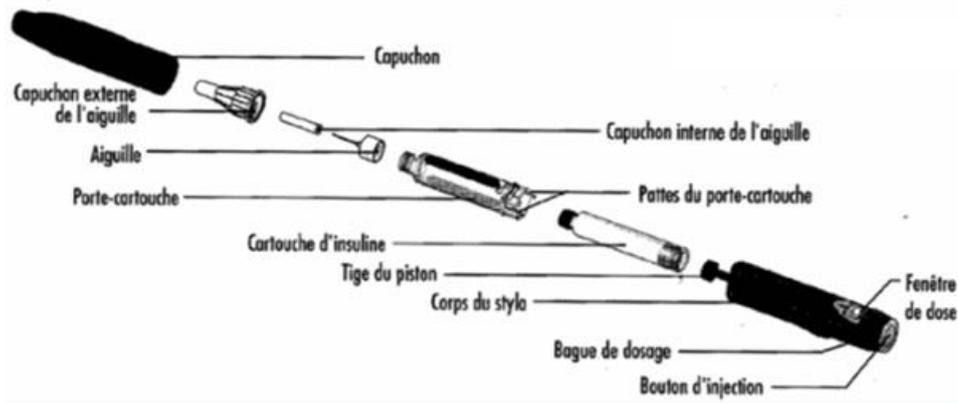


Figure 41 - Modèle d'un stylo rechargeable
 Source : omedit-centre.fr

Dans les deux cas, il faut insérer une aiguille adaptée au niveau de l'extrémité d'injection.

3.2. Les aiguilles

Les aiguilles sont à usage unique : elles doivent être changées à chaque nouvelle injection. Le pharmacien le rappelle à la patiente à chaque délivrance. Selon le délai de délivrance des aiguilles, il est possible de voir si la patiente respecte bien cette règle fondamentale. La réutilisation d'une aiguille entraîne des douleurs au point d'injection, la formation de lipodystrophies, un blocage du flux d'insuline et le pliage ou la cassure de l'aiguille (figure 42).



Figure 42 - Aiguille neuve versus aiguille réutilisée
 Source : omedit-centre.fr

Il existe différentes longueurs d'aiguilles : 4 mm, 5 mm, 8 mm et 12,7 mm. Les aiguilles à 12,7 mm ne sont plus recommandées de nos jours. Auparavant, les aiguilles plus longues étaient préconisées pour les personnes obèses mais l'épaisseur de l'épiderme est de deux centimètres chez tous les individus. Le choix ne se fait plus selon la corpulence du patient. Une aiguille de 4 mm suffit pour une injection en sous-cutané. Au-delà, il existe un risque d'injection en intra-musculaire : l'insuline sera alors absorbée plus rapidement, ce qui peut engendrer un déséquilibre glycémique. Enfin, l'injection avec une aiguille plus longue peut entraîner des douleurs ou l'apparition d'un hématome.

De ce fait, l'aiguille de 4 mm est choisie en initiation d'une insulinothérapie. Si la patiente constate que l'insuline ressort après l'injection, une aiguille plus longue peut lui être proposée du fait du risque d'hyperglycémie néfaste chez la femme enceinte. Néanmoins, il ne faut pas confondre cette sortie de goutte avec une technique d'injection trop rapide. Le questionnement de la patiente est important. Il faut s'assurer qu'elle maintient bien le bouton d'injection enfoncé pendant dix secondes pour que toute l'insuline passe sous la peau (113).

Cependant, en fonction de la dose d'insuline à injecter, le choix de la longueur de l'aiguille a une importance. Pour des doses inférieures à 40 UI, une aiguille courte suffit ; pour une dose supérieure à 40 UI, une aiguille de 8 mm est proposée à la patiente. L'aiguille de 8 mm nécessite d'adapter la technique d'injection : la réalisation d'un pli cutané ou d'une injection inclinée à 45 °C est nécessaire chez les patientes très maigres (106).

3.3. Les flacons et seringues

Il existe plusieurs volumes de seringues. Le choix se fait en fonction du nombre d'unités à injecter. Le seringue de 0,3 mL correspond à un total de 30 UI, la seringue de 0,5 mL à un total de 50 UI et la seringue de 1 mL à un total de 100 UI (figure 43).



Figure 43 - Exemple de deux modèles de seringue
Source : bd.com

De nos jours cette méthode d'injection n'est plus vraiment utilisée.

3.4. Les pompes

La pompe à insuline est un appareil électrique qui imite le fonctionnement du pancréas sain. Elle va administrer de l'insuline rapide ou ultra-rapide par perfusion continue sur 24 heures. C'est une alternative au traitement par injections pluriquotidiennes qui favorise nettement l'équilibre glycémique et le taux d'HbA1c et améliore particulièrement la qualité de vie des patientes. L'objectif est de reproduire au plus juste la sécrétion physiologique de l'insuline. Les doses sont personnalisées pour pouvoir répondre aux besoins de l'individu. L'appareil peut être soit à l'extérieur du corps soit interne (plus rare).

Nous allons nous intéresser à la pompe externe plus fréquemment utilisée (figure 44). Plusieurs éléments la constituent :

- La pompe en elle-même pour programmer les injections d'insuline au cours de la journée et afficher le suivi.
- Un dispositif de perfusion relié à la pompe avec un cathéter qui s'insère dans la peau au niveau du site d'injection de l'insuline. Ce dispositif est mis en place pour plusieurs jours d'affilée. Les sites d'implantation doivent alterner comme pour les injections pour ne pas former de lipodystrophie. Le cathéter peut être inséré sur l'abdomen, les cuisses, le haut des fesses ou les bras.
- Le réservoir en plastique contenant l'insuline (jusqu'à 300 UI), placé dans un compartiment au niveau de la pompe.

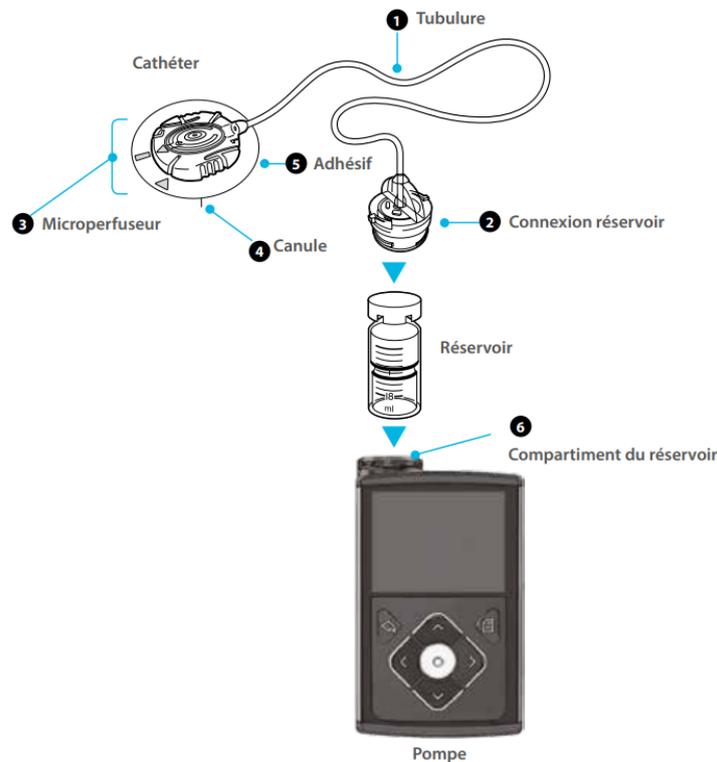


Figure 44 - Schéma d'une pompe à insuline externe
 Source : medtronic-diabetes.ch

Remarque :

Il existe des pompes patches qui contrairement à la pompe décrite ci-dessus ne contiennent pas de dispositif de perfusion reliée à la pompe. C'est un patch muni d'un réservoir à insuline qui se colle sur la peau et injecte l'insuline grâce à une petite aiguille intégrée.

Certaines pompes sont équipées d'autres éléments, comme un système de surveillance de glucose en continu. A l'aide d'un capteur et d'un transmetteur collés sur la peau, les mesures de la glycémie sur 24 heures sont directement envoyées à la pompe ce qui permet de suivre en instantané l'évolution de la glycémie sur la pompe et ainsi d'adapter les injections d'insuline. La pompe est capable de calculer elle-même les doses pré-prandiales à administrer en fonction de la glycémie et de la sensibilité du patient à l'insuline. Un meilleur contrôle est donc possible grâce à ce système couplé. En effet, il permet de diminuer les épisodes d'hypoglycémies et de réduire les complications à long terme.

La pompe est programmée selon le schéma « basal-bolus ». Dans ce mode d'administration, seule de l'insuline rapide ou ultra-rapide est perfusée au patient. De l'insuline est administrée de manière continue sur 24 heures grâce à un débit infime appelé « débit de base ». Il correspond à l'injection sous-cutanée d'analogue lent. A ce débit de base, des « bolus » peuvent être rajoutés. Il s'agit d'injections supplémentaires qui sont administrées avant les repas ou pour corriger de fortes hyperglycémies.

La pompe permet donc une plus grande liberté selon le mode de vie du patient tout en stabilisant efficacement les glycémies quotidiennes. Cependant, la compréhension du mécanisme et l'utilisation d'une pompe nécessite un apprentissage minutieux initié à l'hôpital puis poursuivi à domicile par un prestataire de service. Les pompes et tous les accessoires sont fournis par un prestataire. Ils ne sont pas délivrés en officine.

Chez la femme enceinte, la pompe est retrouvée chez la diabétique de type 1, possiblement la diabétique de type 2 ayant un diabète mal équilibré et dont les avantages de la pompe permettent une amélioration rapide de l'équilibre glycémique après arrêt des antidiabétiques oraux. Chez la femme avec un diabète gestationnel, la pompe n'a pas d'intérêt car l'insulinothérapie n'est pas systématique et si elle est instaurée, cela se fait sur une courte période.

4. Etapas de l'injection d'insuline

Nous allons voir ici les différentes étapes pour s'injecter de l'insuline à l'aide d'un stylo que le pharmacien doit connaître et savoir expliquer (figure 45) (190,191).

L'insulinothérapie est majoritairement instaurée en hospitalisation de jour. Les patientes viennent à l'officine avec leur ordonnance en ayant déjà appris à s'injecter l'insuline. Le pharmacien peut remontrer ces étapes à la demande de la patiente. Il est important de vérifier si la patiente a tout saisi et son savoir-faire. Si besoin, il est de son devoir de noter les étapes sur un papier pour ne rien oublier.

Tout d'abord, la patiente doit impérativement se laver les mains à l'eau et au savon. Ensuite, elle installe son matériel sur un plan de travail propre : le stylo d'insuline, la cartouche dans le cas d'un stylo rechargeable, une aiguille et une boîte à aiguilles. Si la patiente entame un nouveau stylo d'insuline, ce dernier doit être sorti du réfrigérateur au moins une heure avant l'injection. L'injection sera plus agréable qu'avec une insuline froide.



Puis, une vérification du stylo s'impose. En premier lieu, il convient de contrôler le nom de l'insuline. C'est très important si la patiente se traite avec plusieurs types d'insuline ; ensuite, de s'assurer de la date de péremption et de la limpidité de la solution



pour les insulines rapides et lentes ou alors de l'opacité de la suspension pour les insulines NPH et mixtes. Ces deux dernières doivent être remises en suspension avant l'injection. Pour cela, il suffit de retourner le stylo de façon délicate une dizaine de fois puis de le faire rouler entre les mains une dizaine de fois également. Si l'insuline apparaît trouble, différemment colorée ou contient des particules, le stylo ne doit pas être utilisé et est jeté.

Ensuite, la patiente fixe l'aiguille sur le stylo. Attention, les aiguilles possèdent aussi une date de péremption et doivent être neuves pour chaque nouvelle injection. En aucun cas, la patiente ne réutilise une aiguille. L'opercule doit être intact, ce qui permet de prévenir une éventuelle contamination, infection ou obstruction de la lumière de l'aiguille. La patiente enlève au préalable le capuchon du stylo avant d'y insérer l'aiguille. Cette dernière doit être apposée droite sur l'embout du stylo puis vissée dans l'axe jusqu'à fixation. Pour terminer, la patiente retire les capuchons externe et interne pour voir apparaître l'aiguille.



Une purge est nécessaire pour vérifier le bon fonctionnement du système. Pour ce faire, la patiente sélectionne une ou deux unités selon la notice du stylo en faisant tourner le sélecteur de dose. Avec le stylo à la verticale, l'aiguille vers le haut, elle enfonce le bouton d'injection. L'observation de la sortie de quelques gouttes d'insuline à l'extrémité de l'aiguille prouve le fonctionnement correct du dispositif. Si ce n'est pas le cas, il convient de répéter l'opération trois fois. Si au bout de trois manipulations, le dispositif ne fonctionne toujours pas, l'aiguille est peut-être obstruée. Dans ce cas, la patiente procède au changement de l'aiguille et recommence l'opération. Si le dispositif ne fonctionne pas avec une nouvelle aiguille, le problème vient du stylo. Il convient alors de jeter le stylo et d'en prendre un nouveau. La purge est systématiquement effectuée lorsque la patiente entame un nouveau stylo ou une nouvelle cartouche. Il est préférable de se référer à la notice pour savoir s'il est nécessaire de la réaliser avant chaque injection. La purge permet d'éliminer les bulles d'air présentes dans l'aiguille ou le réservoir d'insuline, de vérifier le fonctionnement correct du système, notamment qu'il ne soit pas obstrué ou que l'aiguille ne soit pas coudée. Elle garantit que le dispositif est prêt à l'emploi (113).

Après tous ces contrôles effectués, la patiente s'injecte sa dose d'insuline. Elle sélectionne la dose d'insuline à administrer selon la prescription médicale : elle tourne le sélecteur de dose jusqu'à la dose souhaitée. Il est possible de revenir en arrière si besoin. L'injection se fait perpendiculairement à la peau. Après avoir choisi le point d'injection et vérifié sa propreté, elle place le stylo en angle droit par rapport à la peau, insère l'aiguille, appuie le bouton d'injection jusqu'au bout. Au niveau du sélecteur de dose, elle peut voir défiler les doses jusqu'à atteindre le zéro et maintient le bouton appuyé encore pendant dix secondes environ. Enfin, elle désinsère le stylo lentement toujours en angle droit pour retirer l'aiguille de la peau. Il ne faut pas masser la zone d'injection. L'apparition

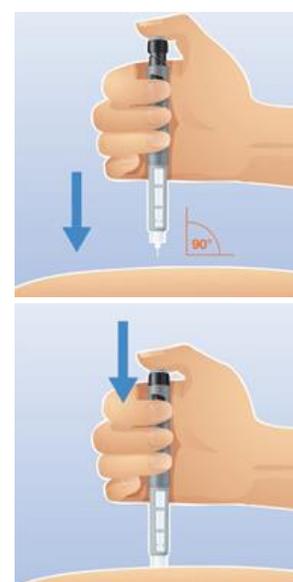


Figure 45 - Etapes de l'injection d'insuline avec un stylo
Source : bd.com

d'un peu de sang ou d'un bleu, signe d'éclatement d'un petit vaisseau sanguin qui peut résulter d'une trop grande force pendant l'injection ou d'un mouvement de l'aiguille. Ce phénomène n'influence pas la vitesse d'absorption de l'insuline. Le sang peut être absorbé à l'aide d'une compresse.

Pour finir, la patiente ramasse le matériel. Juste après l'injection, elle retire l'aiguille usagée du stylo. Pour cela, il convient de remettre le capuchon externe sur l'aiguille en faisant bien attention à ne pas se piquer, puis de dévisser l'aiguille à partir du capuchon et enfin de jeter l'aiguille dans la boîte à aiguilles. Le capuchon du stylo doit être remis sur le stylo et le stylo peut être rangé. Ainsi, l'entrée de bulles d'air dans le stylo et la fuite d'insuline sont évitées (113).

5. Précautions d'emploi

Lorsque le stylo est presque vide, il se bloque au nombre d'unités restantes. Si la dose est supérieure, la patiente a deux possibilités : compléter les unités manquantes avec un nouveau stylo ou le jeter et en prendre un nouveau pour injecter la totalité de la dose avec le même stylo.

Si le stylo se bloque pendant l'injection, c'est que l'aiguille s'est coudée ou bouchée. Dans ce cas, il convient de retirer l'aiguille de la peau, remettre le stylo à 0 UI, remplacer l'aiguille par une neuve puis injecter le nombre d'unités manquantes (113).

E. Gestion des déchets

Le traitement du diabète génère des déchets d'activités de soins à risque infectieux (DASRI), dont la définition réglementaire est la suivante : « déchets issus des activités de diagnostic, de suivi et de traitement préventif, curatif et palliatif dans les domaines de la santé humaine et animale » (192).

Ces DASRI font l'objet d'une collecte et d'une destruction spécifiques réglementées dans le Code de la santé publique. En effet, en tant que déchets à risque infectieux ou de blessure, ils ne peuvent être jetés avec les ordures ménagères. L'éco-organisme DASTRI, créé en 2012, a mis au point une filière d'élimination des DASRI produits par les patients en autotraitement et les utilisateurs d'autotests de diagnostic. Il met à disposition des usagers une solution de gestion des déchets simple, gratuite et sécurisée.

Le patient peut produire deux types de DASRI : des déchets piquants, coupants ou tranchants (PTC) et des déchets mous. DASTRI s'occupe uniquement de la gestion des déchets piquants, coupants, tranchants : il fournit gratuitement des boîtes à aiguilles jaunes au couvercle vert pour récupérer puis détruire ces déchets piquants, coupants, tranchants. Il existe différents formats de boîtes selon les besoins des patients (figure 46).

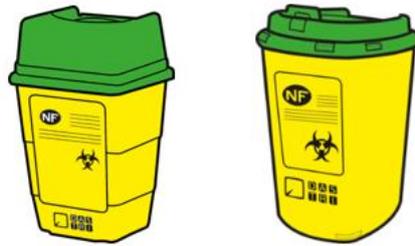


Figure 47 - Boîtes à aiguilles
Source : dastri.fr

Les déchets pouvant être déposés dans une boîte à aiguilles sont listés dans la figure ci-dessous.

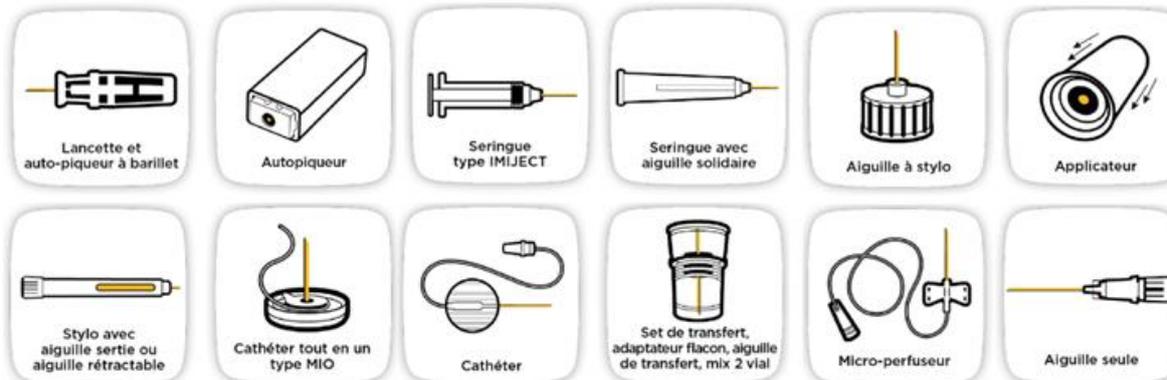


Figure 46 - Déchets piquants, coupants, tranchants recueillis dans les boîtes à aiguilles
Source : dastri.fr

Le décret n°2010-1263 datant du 22 octobre 2010 indique que les pharmacies d'officine et les pharmacies à usage interne ont l'obligation de distribuer gratuitement les boîtes à aiguilles aux patients qui en ont besoin. A la suite de la délivrance d'un traitement prescrit entraînant la formation de DASRI ou d'un autotest de diagnostic, le pharmacien dispense une boîte à aiguilles au format adéquat au patient. Le grand format reste plus adapté aux traitements de longue durée (193).

Un arrêté ministériel de 2001 modifié en 2017 dresse la liste des pathologies pouvant engendrer la production de déchets piquants, coupants, tranchants et donc bénéficiant de la mise à disposition des boîtes à aiguilles. Parmi elles, nous retrouvons le diabète, quel que soit le type, pour l'autosurveillance glycémique et/ou l'insulinothérapie (194).

Le patient diabétique munit de son ordonnance d'autotraitement récupère gratuitement une boîte à aiguilles à la pharmacie. Après ses soins d'autotraitement, le patient doit procéder à un tri des déchets produits. Les déchets piquants, coupants, tranchants sont déposés dans la boîte jaune. Ils peuvent être stockés ainsi pendant maximum trois mois. Lorsque la boîte est remplie, il est impératif d'enclencher la fermeture définitive. Le collecteur doit à tout prix le vérifier lors de la récupération du matériel. Le patient rapporte ensuite sa boîte dans un point de collecte pouvant être une pharmacie, une déchèterie... Pour trouver un point de collecte à proximité, le patient peut se rendre sur le site <http://nous-collectons.dastri.fr/>. Les boîtes à aiguilles sont prises en charge par des transporteurs qui les acheminent vers des centres de traitement spécifiques (figure 48). Un maillage territorial est en cours de réalisation avec un point de collecte à maximum 15 km du domicile du patient (189,195).



Figure 48 - Circuit DASTRI
 Source : dastri.fr

Le pharmacien d'officine se doit de connaître ce circuit. D'une part, car il est acteur de cette filière d'élimination. D'autre part, pour pouvoir informer les patients de la pharmacie sur l'intérêt et l'importance de recueil des DASRI. Il est judicieux aussi de se renseigner sur les points de collecte à proximité pour renseigner les patients si la pharmacie elle-même n'en fait pas partie.

F. Autres conseils

Nous allons énumérer ici d'autres conseils devant être prodigués à toutes les femmes enceintes.

1. Glycémie du premier trimestre

Le pharmacien renseigne les femmes enceintes sur le déroulement d'un dosage de la glycémie. Elle est réalisée en laboratoire, le matin après au moins huit heures de jeûne, boire étant autorisé.

Il peut rappeler l'intérêt de ce dosage et expliquer les valeurs retenues pour le diagnostic : une glycémie à jeun supérieure ou égale à 0,92 g/L signe le diagnostic d'un diabète gestationnel et une glycémie supérieure ou égale à 1,26 g/L définit un diabète de type 2 présent avant la conception mais inconnu jusqu'alors.

2. Hyperglycémie provoquée par voie orale

Chez la femme présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque de diabète gestationnel, le test de dépistage par HGPO pose souvent de nombreuses questions. Le pharmacien aide à y voir plus clair : il précise l'intérêt de découvrir un diabète gestationnel précocement pour la mise en place d'une thérapeutique. Il est important d'insister sur l'aspect préventif du dépistage. Toutes les femmes qui

effectuent le test ne sont pas forcément diagnostiquées diabétiques à l'issu du dépistage. Il permet de déceler le plus grand nombre de diabète gestationnel dans les populations à risque et d'offrir un suivi plus régulier ainsi qu'une prise en charge ciblée. Il faut rassurer la patiente, insister sur l'avantage d'un tel dépistage.

Le pharmacien explique à la patiente le déroulement d'une HGPO. Il s'agit de doser la glycémie veineuse par prélèvement sanguin après un jeûne de huit heures minimums, puis une heure et deux heures après l'ingestion d'une importante quantité de glucose. La patiente ingère 75 grammes de glucose dilués dans un verre d'eau en moins de cinq minutes. Le dépistage se déroule en laboratoire, en général le matin et dure un peu plus de deux heures. La patiente doit rester au repos en attendant la réalisation des prises de sang. Le laboratoire précise si la patiente doit se procurer le sachet de glucose elle-même dans une officine ou s'il le fournit au moment du test ; ce sachet de glucose n'est pas pris en charge par l'Assurance maladie, la patiente doit donc le régler. Les résultats sont transmis quelques jours après à la patiente et au médecin prescripteur.

Il faut avertir les patientes de la survenue possible de nausées après l'épreuve, phénomène tout à fait normal. De même, il faut les informer que certains traitements peuvent interférer avec les résultats du test. Tout médicament pouvant influencer la tolérance au glucose doit être arrêté, comme les corticoïdes par exemple (38,183).

3. Application Gluci-Chek

L'application mobile gratuite Gluci-Chek (figure 49), élaborée par le laboratoire Roche, est un réel gain dans la gestion de l'équilibre du diabète. Il s'agit d'un outil permettant de calculer la quantité de glucides d'un repas. L'application donne de nombreuses informations nutritionnelles, dont la quantité de glucides, de protéines et de lipides, pour plus de 700 aliments. De plus, un journal de surveillance avec l'ajout des résultats de la glycémie ainsi que la visualisation graphique de celle-ci est proposé au patient. Un jumelage est possible avec les lecteurs de glycémie Accu-Chek permettant le transfert automatique des résultats glycémiques sur le téléphone mobile (196,197).

Le diabète pendant la grossesse nécessite un respect strict des règles diététiques mise en place. Cette application offre à la patiente le pouvoir de calculer au plus juste les quantités de glucides ingérées lors des repas.

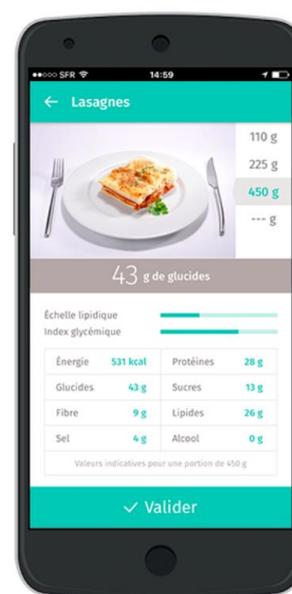


Figure 49 - Visualisation de l'application Gluci-Chek
Source : accu-chek.fr

CONCLUSION

Diabète et grossesse créent une situation potentiellement à risque pour la mère et l'enfant à naître. De plus en plus de femmes sont concernées, de par l'augmentation de la prévalence du diabète chez les femmes en âge de procréer ainsi que la présence grandissante de facteurs de risque de diabète gestationnel (âge maternel au moment de la conception, surpoids et obésité...). De nos jours, la grossesse diabétique représente près de 16 % de toutes les grossesses (3,198). Une prise en charge précoce permet néanmoins d'améliorer nettement le pronostic fœto-maternel. Dans le cas d'un diabète équilibré, la surveillance et les issues de la grossesse se rapprochent des recommandations de d'une grossesse non diabétique. En revanche, dans le cadre d'un diabète non contrôlé, la prise en charge et le suivi dépendront des risques fœto-maternels présents ou possibles.

Quelques points sont à reconsidérer. Premièrement, pour les femmes atteintes de diabète, qu'il soit de type 1 ou 2, il faut souligner l'importance de la programmation de la grossesse. Il est primordial d'insister sur l'intérêt de la consultation pré-conceptionnelle pour le bon déroulement de la gestation d'une part et pour réduire au maximum les complications fœto-maternelles d'autre part. Encore trop de femmes passent à côté de cette consultation et les conséquences peuvent être dramatiques. Une sensibilisation et une information claire et précise sur le caractère non anodin d'une grossesse diabétique non programmée ainsi que sur les risques encourus en cas de diabète déséquilibré en début de grossesse notamment, sont indispensables pour réduire les issues défavorables et assurer une bonne évolution de la grossesse jusqu'à l'accouchement.

Deuxièmement, pour les femmes présentant un diabète gestationnel, une hygiène de vie correcte est essentielle afin de diminuer le recours à l'insulinothérapie et améliorer le pronostic fœto-maternel. Le dépistage précoce du diabète gestationnel chez les femmes à risque permet un suivi adapté de la grossesse et également d'identifier les femmes à risque de développer des pathologies métaboliques et cardiovasculaires plus tard. Ce dépistage est malheureusement encore insuffisant et doit être encouragé, en particulier chez les femmes les plus précaires, avec éventuellement une prise en charge à 100 % de l'ensemble des dépenses nécessaires à ce dépistage et notamment du glucose pour la réalisation de l'HGPO. Une information systématique et détaillée par le gynécologue ou la sage-femme lors des premières consultations prénatales et des campagnes nationales de dépistage pourraient permettre d'augmenter le taux de femmes enceintes dépistées. En outre, le suivi à long terme des femmes avec un antécédent de diabète gestationnel est primordial pour réduire les risques ultérieurs de pathologie et la mise en place d'un traitement le plus rapidement possible si nécessaire. L'accent doit être mis sur la prévention primaire, à savoir éviter la survenue d'un nouveau diabète gestationnel,

mais également sur la prévalence secondaire, à savoir éviter le développement de complications métaboliques et/ou cardiovasculaires à long terme. Notamment, la poursuite d'une alimentation variée et équilibrée ainsi que la pratique d'une activité physique régulière améliorant la santé globale des femmes doit être promue.

Par ailleurs, aussi bien dans le cadre d'un diabète antérieur à la grossesse que lors d'un diabète gestationnel, l'importance du suivi à long terme de l'enfant est à évoquer dès la naissance. Ayant été exposé à des hyperglycémies maternelles chroniques, l'enfant né de mère diabétique est plus à risque de développer des pathologies métaboliques et/ou cardiovasculaires pendant l'enfance, l'adolescence ou à l'âge adulte. Tout professionnel de santé rencontré lors du parcours de soins de l'enfant devrait être informé de cette exposition fœtale in utero. Des études de grande ampleur menées sur le devenir à long terme des enfants nés de mères diabétiques sont également nécessaires pour identifier la meilleure stratégie de prévention et de suivi.

De plus, au vu des nouvelles recommandations et de l'évolution des stratégies thérapeutiques concernant la prise en charge du diabète chez la femme enceinte dans d'autres pays, avec notamment le recours aux antidiabétiques oraux, une réévaluation quant à leur possible utilisation et leur place dans la stratégie thérapeutique en France serait souhaitable.

Enfin, le rôle du pharmacien d'officine dans la prévention primaire, l'éducation à l'autosurveillance glycémique et aux techniques d'injection d'insuline, ainsi que la sensibilisation aux mesures hygiéno-diététiques, est essentiel. Sa place est d'autant plus importante pour l'accompagnement des femmes enceintes présentant un diabète gestationnel, qui vont recevoir beaucoup d'informations en peu de temps et pour lesquelles la précocité de la prise en charge et la maîtrise de la thérapeutique sont primordiales pour le bon déroulement de la grossesse. Le rôle d'accompagnement des femmes présentant un diabète de type 1 peut sembler moins important, car en général elles connaissent déjà la maladie et son traitement avant la conception. Pour les femmes présentant un diabète de type 2, la grossesse peut être l'occasion d'un bouleversement dans la prise en charge habituelle ou la découverte de la maladie qui est encore actuellement sous-diagnostiquée. Dans tous les cas, le rôle de conseil et d'accompagnement du pharmacien, acteur de santé de proximité, est incontestable pour rassurer ces femmes lors de cette période stressante de leur vie.

Ces dernières années, le pharmacien d'officine s'est vu confier de nouvelles missions. Parmi elles, des entretiens pharmaceutiques aux thématiques fixées, concernant notamment l'asthme, les anticoagulants oraux et les anticancéreux oraux, ont été mis en place dans une démarche d'accompagnement des patients dans leur parcours de soin. Le suivi du diabète chez la femme enceinte pourrait s'inscrire dans cette nouvelle dynamique. Les entretiens pharmaceutiques

pourraient en effet permettre une cohésion et un lien entre tous les professionnels de santé rencontrés, ainsi qu'être utile pour faire un bilan de l'avancement de la prise en charge et du déroulement de la grossesse. Plusieurs points pourraient alors être abordés : le traitement, la diététique, les résultats glycémiques, les rendez-vous médicaux indispensables, etc... La future mère pourrait alors parler sans crainte, se confier et demander conseil sur certains aspects de sa prise en charge.

Annexes

Annexe 1 – Modèle d'un carnet d'autosurveillance glycémique

(<https://www.gammeonetouch.fr/a-propos-du-diabete/contrôle-du-diabete/mesurer-votre-glycemie>)

Semaine : _____


 Votre médecin peut vous suggérer d'augmenter ou de diminuer la fréquence de test de glycémie, par exemple si vous vous sentez stressé(e), moins en forme ou si vous avez subi un changement dans votre quotidien qui pourrait affecter votre glycémie. Avant d'envisager tout changement, parlez en à votre professionnel de santé.

	Petit-Déjeuner		Déjeuner		Diner	Snack	Autres	Nuit
Jour								
Lun								
Heure								
Notes:								
Mar								
Heure								
Notes:								
Mer								
Heure								
Notes:								
Jeu								
Heure								
Notes:								
Ven								
Heure								
Notes:								
Sam								
Heure								
Notes:								
Dim								
Heure								
Notes:								

Mon objectif glycémique fixé par mon médecin : Avant repas _____ mg/dL Après repas _____ mg/dL Fréquence de test par semaine : _____

= Avant repas
 = Après repas
 = Insuline/Traitement
 = Nuit

LF5170401PA

© LIFESCAN - 1 rue Camille Desmoulins - 92130 Issy-les-Moulineaux - S.A.S. au capital de 1 112 064 € - 330 202 334 R.C.S. Nanterre

ONETOUCH

Annexe 2 – Compte-rendu du suivi d'une patiente présentant un diabète gestationnel lors de l'initiation de sa prise en charge à l'hôpital Haut-Lévêque à Bordeaux

Consultation médicale avec le Dr Baillet-Blanco (diabétologue)

Mme D. âgée de 41 ans, enceinte de 3 mois, se présente à la consultation diabétologique adressée par son gynécologue libéral suite à ces deux dernières glycémies à jeun, effectuées au laboratoire, un peu élevées (0,88 et 0,97 g/L). Il s'agit de sa troisième grossesse. Son HbA1c de début de grossesse est de 5 %.

Mme D. a deux autres enfants, une fille et un garçon dont l'accouchement a été prématuré. Elle n'a pas d'antécédent de diabète gestationnel, ni d'antécédent familial de diabète. Le seul facteur de risque de diabète gestationnel qu'elle présente est l'âge (> 35 ans).

Le Dr Baillet-Blanco procède à l'examen clinique avec prise de la tension artérielle. Elle prescrit ensuite des examens biologiques avec un bilan thyroïdien (dosage de la TSH) et une mesure de la fructosamine.

Le Dr Baillet-Blanco met en place une prise en charge diététique immédiate. Elle instaure une autosurveillance glycémique régulière et rapprochée durant les prochaines semaines pour visualiser les effets des mesures diététiques sur la glycémie. La surveillance ensuite plus légère selon l'évolution et la maîtrise des glycémies quotidiennes.

La patiente doit reprendre rendez-vous pour une consultation diabétologique un mois plus tard.

Consultation avec infirmière en éducation thérapeutique

L'infirmière commence par regarder le dernier bilan biologique de Mme D. ainsi que sa dernière échographie pour s'imprégner du dossier de la patiente et du contexte de la grossesse.

Elle demande ensuite le terme de la grossesse et la maternité choisie.

Mme D. n'avait reçu aucune explication ou information sur le diabète gestationnel par sa gynécologue libérale. Avant ce jour, elle n'en connaissait aucun signe ni conséquence ainsi qu'aucun moyen de prise en charge. L'infirmière la rassure donc. Je vois la réelle importance de la déculpabilisation de la femme enceinte face à cette pathologie. Elle lui résumé la physiopathologie du diabète pendant la grossesse et insiste sur le fait que le traitement mis en place est nécessaire pour le déroulement de la grossesse et le bien-être de son enfant à naître.

L'infirmière propose le matériel d'autosurveillance le plus adaptée à la patiente. Mme D. travaille en milieu scolaire, elle bouge beaucoup en dehors de son emploi aussi. Le modèle Accu-check mobile lui est alors proposé car il ne nécessite pas beaucoup de matériel et tout le nécessaire y est inclus, même

le collecteur à aiguilles souillée. L'infirmière lui présente tout le matériel, le teste avec les produits adaptés fournis avec le lecteur pour voir si le tout fonctionne bien. Ensuite, elle lui enseigne la technique de prélèvement, explique l'importance du carnet de surveillance ainsi que l'utilisation d'une application mobile (myDiabee) pour faire parvenir les résultats instantanément au service hospitalier. Mme D. débute par une surveillance pluriquotidienne de sa glycémie six fois par jour, avant chacun des trois principaux repas et deux heures après ces derniers. L'infirmière lui rappelle les taux glycémiques à ne pas dépasser à chacune des mesures.

Le matériel est directement confié à Mme D. L'ordonnance lui sert à rendre le matériel au service hospitalier lors de sa prochaine visite médicale.

Enfin, l'infirmière lui donne tous les contacts nécessaires au suivi de son diabète gestationnel (service hospitalier, médecin diabétologue, diététicienne, numéro vert du lecteur de glycémie, etc).

Consultation diététique

Tout d'abord, la diététicienne pose le contexte de la grossesse. Elle évoque les aliments déconseillés voire interdits chez la femme enceinte, notamment en ce qui concerne la listériose et la toxoplasmose. Elle remet à Mme D. une fiche rappel avec les recommandations à suivre sur ce sujet dans le cas où elle n'est pas immunisée.

Ensuite, la diététicienne appose l'objectif de la prise en charge diététique dans le cadre d'un diabète gestationnel qui est de stabiliser la glycémie au cours de la journée mais également d'un jour à l'autre. Les apports alimentaires en glucides pour les trois principaux repas de la journée doivent être fixes d'un jour à l'autre pour aider le pancréas à se stabiliser par rapport à la sécrétion d'insuline et ainsi équilibrer la glycémie. Des collations seront accordées si Mme D. en ressent le besoin mais ces collations se font sans consommation de glucides.

Puis, elle demande à Mme D. de détailler les repas qu'elle prend dans la journée : horaires, aliments consommés, collation, boisson, etc. Elle débute par le petit-déjeuner, poursuit avec le déjeuner et termine avec le dîner. Le but recherché est la régularité des repas à la fois au niveau du rythme (heures fixes, intervalle de quatre heures entre deux repas...) et également en termes de quantité de glucides apportés par les différents aliments consommés. La diététicienne distribue un livret alimentaire avec les différentes catégories d'aliments contenant des glucides (aliments à index glycémique élevé et faible) et lui explique ceux à privilégier et ceux à éviter pendant la grossesse. Dans ce livret, un tableau des équivalents glucidiques y est inclus ainsi qu'un programme alimentaire personnalisé à suivre au cours de la gestation. Le programme concerne les horaires des repas et collations ainsi que la constitution des repas. Il est élaboré en collaboration entre la diététicienne qui dicte les catégories d'aliments à consommer et la patiente qui évoque ses goûts.

A la fin de ces entretiens, un compte-rendu de toutes les consultations est remis à Mme D. énormément d'information ont été évoqués en cette matinée. Mme D. doit maintenant les assimiler pour une bonne prise en charge de son diabète gestationnel.

Bibliographie

1. Centre européen d'étude du Diabète (CEED). Les chiffres du diabète [Internet]. 2020 [cité 4 nov 2021]. Disponible sur: <http://ceed-diabete.org/fr/le-diabete/les-chiffres/>
2. International Diabetes Federation. A propos du diabète - Faits et chiffres [Internet]. 2020 [cité 4 nov 2021]. Disponible sur: <https://idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes/facts-figures.html>
3. Académie des Sciences Morales et Politiques (ASMP). Claude Jaffiol : Le diabète en 2021 [Internet]. 2021 [cité 13 mai 2022]. Disponible sur: <https://academiesciencesmoralesetpolitiques.fr/2021/03/02/claude-jaffiol-le-diabete-en-2021/>
4. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Diabetes [Internet]. [cité 15 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/westernpacific/health-topics/diabetes>
5. Académie nationale de pharmacie. Diabète [Internet]. [cité 8 juill 2021]. Disponible sur: <http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Diab%C3%A8te>
6. Dico du Diabète | Fédération Française des Diabétiques [Internet]. [cité 8 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/diabete/dico-du-diabete>
7. Hypoglycémie, hyperglycémie et acidocétose [Internet]. L'Assurance Maladie. 2022 [cité 27 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/diabete/diabete-symptomes-evolution/acido-cetose-hypoglycemie-hyperglycemie>
8. Pr DUFOURCQ P. Métabolisme glucidique : introduction générale. PACES - Cours UE1 (Atome - Biomolécules - Génome - Bioénergétique - Métabolisme) - Université de Bordeaux; 2014.
9. Dr GUARDIA A. Le métabolisme des glucides, qu'est-ce que c'est ? - Diabète & Nutrition [Internet]. Diabète & Nutrition. [cité 8 juill 2021]. Disponible sur: <https://diabetnutrition.ch/le-metabolisme/le-metabolisme-des-glucides/>
10. Pr DUFOURCQ P. Métabolisme glucidique : métabolisme du glycogène. PACES - Cours UE1 (Atome - Biomolécules - Génome - Bioénergétique - Métabolisme) - Université de Bordeaux; 2014.
11. Pr DUFOURCQ P. Métabolisme glucidique : métabolisme du glucose. PACES - Cours UE1 (Atome - Biomolécules - Génome - Bioénergétique - Métabolisme) - Université de Bordeaux; 2014.
12. Pr DUFOURCQ P. Spécialisation, intégration et coordination des différents métabolismes. Cours UE PL2.16 Biochimie métabolique - UFR de Pharmacie de Bordeaux; 2017.
13. La glycémie | Fédération Française des Diabétiques [Internet]. [cité 8 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/glycemie>
14. Pr DE VERNEUIL H. Contrôle hormonal du métabolisme glucidique. PACES - Cours UE1 (Atome - Biomolécules - Génome - Bioénergétique - Métabolisme) - Université de Bordeaux; 2014.
15. Pr LACAPE G. Exploration biochimique du foie. Cours UE PL3.1 Biochimie - UFR de Pharmacie de Bordeaux; 2017.
16. Pr QUIGNARD JF. Le pancréas. Cours UE PL3.6 Système endocrine - UFR de Pharmacie de Bordeaux; 2017.

17. HERVO-DESMEURE I. Modifications physiologiques de la grossesse - 10. Modifications métaboliques (p. 46). Ecole de Sages-Femmes - CHU de Nantes;
18. Pr LEVY P., Pr BENHAMOU A.C. Modifications physiologiques de la grossesse - 3. Modifications métaboliques (p. 10) [Internet]. Université Numérique Francophone des Sciences, de la Santé et du Sport; 2011. Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/maieutique/UE-obstetrique/modificationsphysiologiques/site/html/cours.pdf>
19. Pr BRAND-MILLER J, Dr MARSH K, Pr MOSES R. Le programme à faible IG spécial grossesse. Marabout. Australie, Nouvelle-Zélande; 2012. 365 p.
20. Qu'est-ce que le diabète ? | Fédération Française des Diabétiques [Internet]. [cité 27 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/diabete>
21. Collège des enseignants d'endocrinologie, diabète et maladies métaboliques. Diabète sucré de type 1 et 2 de l'enfant et de l'adulte - Complications. In: In : Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques - Chapitre 18. Elsevier Masson, 4e édition. 2019. p. 266-95.
22. BUYSSCHAERT M. Diabétologie clinique. 4e édition. De Boeck; 2012.
23. RAO Shobha S., DISRAELI Phillip, MCGREGOR Tamara. Impaired Glucose Tolerance and Impaired Fasting Glucose. Am Acad Fam Physicians. 2004;69(8):8.
24. Diabetes [Internet]. [cité 15 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
25. International Diabetes Federation (IDF). Diabetes Atlas [Internet]. Atlas du diabète de la IFD ; 10e édition. 2021 [cité 4 nov 2021]. Disponible sur: <https://diabetesatlas.org/>
26. Diabète– Santé publique France [Internet]. [cité 27 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/diabete/donnees/#tabs>
27. Le poids du diabète en France en 2016. Synthèse épidémiologique [Internet]. [cité 27 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/diabete/documents/rapport-synthese/le-poids-du-diabete-en-france-en-2016.-synthese-epidemiologique>
28. Santé Publique France. Journée mondiale du diabète, 14 novembre 2017 [Internet]. 2020 [cité 16 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/liste-des-actualites/journee-mondiale-du-diabete-14-novembre-2017>
29. Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM). Diabète de type 2 - Un trouble du métabolisme principalement lié au mode de vie [Internet]. Inserm - La science pour la santé. 2019 [cité 2 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/diabete-type-2/>
30. Santé Publique France. Diabète et grossesse [Internet]. 2019 [cité 8 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/diabete/diabete-et-grossesse>
31. Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM). Diabète de type 1 - Une maladie auto-immune de plus en plus fréquente [Internet]. Inserm - La science pour la santé. 2019 [cité 2 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/diabete-type-1/>
32. Pr ALTMAN JJ, Dr SALLEE FX. Diabète HEGP (Hopital Européen Georges Pompidou) [Internet]. 2015 [cité 8 sept 2021]. Disponible sur: <http://www.hegp.fr/diabeto/index.html>

33. Acidocétose diabétique - symptômes, causes, traitements et prévention [Internet]. VIDAL. [cité 19 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/metabolisme-diabete/acidocetose-diabetique.html>
34. Scheen AJ. Glucotoxicité et lipotoxicité dans le diabète de type 2 : comment protéger la cellule β ? Médecine Mal Métaboliques. oct 2020;14(6):549-57.
35. Haute Autorité de Santé. Extrait de l'argumentaire scientifique de la RBP : « Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 » - Chapitre : Objectifs glycémiques, Patientes enceintes ou envisageant de l'être [Internet]. 2013. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-02/argumentaire_patientes_enceintes.pdf
36. Société francophone du diabète. Le dépistage du diabète de type 2 - Rentable, facile mais encore insuffisant ! Quotid Médecin. 3 oct 2013;(N° 9268):1.
37. Prévention et dépistage du diabète de type 2 et des maladies liées au diabète [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2015 [cité 21 juill 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2012494/fr/prevention-et-depistage-du-diabete-de-type-2-et-des-maladies-liees-au-diabete
38. Pr COLOMER S. Le diabète. Cours UE PL3.6 Système endocrine - UFR de Pharmacie de Bordeaux; 2017.
39. BOUCHE C, BISMUTH E, CALIMAN C, LEPERCQ J, LUBIN V, ROUGE D, et al. Prise en charge de la grossesse au cours du diabète de type 1. Médecine Mal Métaboliques. févr 2011;5(1):13.
40. Hypertension artérielle– Santé publique France [Internet]. [cité 27 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-cardiovasculaires-et-accident-vasculaire-cerebral/hypertension-arterielle/la-maladie/#tabs>
41. Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM). Hypertension artérielle (HTA) [Internet]. Inserm - La science pour la santé. 2018 [cité 1 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/hypertension-arterielle-hta/>
42. Collège des enseignants d'endocrinologie, diabète et maladies métaboliques. Nutrition et grossesse - Diabète gestationnel. In: In : Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques - Chapitre 20. Elsevier Masson, 4e édition. 2019. p. 376-85.
43. Prééclampsie - symptômes, causes, traitements et prévention [Internet]. VIDAL. 2021 [cité 22 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/coeur-circulation-veines/preeclampsie.html>
44. Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM). Pré-éclampsie [Internet]. Inserm - La science pour la santé. 2018 [cité 22 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/pre-eclampsie>
45. Comment se déroule un fond d'œil ? [Internet]. L'Assurance Maladie. 2021 [cité 24 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/examen/exploration/deroulement-fond-oeil>
46. Dr LORENZINI F. Grossesse et néphropathie diabétique - Comment limiter les complications ? Diabète Obésité. mai 2013;8:3.
47. Item UE8-OT-252 - Dépister et prendre en charge le diabète gestationnel. [Internet]. Société Française d'Endocrinologie. 2015 [cité 7 mars 2022]. Disponible sur:

<https://www.s fendocrino.org/item-ue8-ot-252-depister-et-prendre-en-charge-le-diabete-gestationnel/>

48. Comprendre la pyélonéphrite aiguë [Internet]. L'Assurance Maladie. 2020 [cité 19 août 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/pyelonephrite/comprendre-pyelonephrite-aigue>
49. FEIG DS, BERGER H, DONOVAN L, GADBOU A, KADER T, KEELY E, et al. Diabetes and Pregnancy. *Can J Diabetes*. avr 2018;42:S255-82.
50. TILFINE C, LAAMRANI FZ, DAFIRI R. Syndrome de régression caudale: à propos d'un cas. *Pan Afr Med J*. 19 juill 2018;30:219.
51. Fausse couche [Internet]. 2022 [cité 31 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/urgence/pathologies/fausse-couche>
52. Mort in utero - Problèmes de santé de la femme [Internet]. Le Manuel MSD pour le grand public. 2020 [cité 31 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/probl%C3%A8mes-de-sant%C3%A9-de-la-femme/complications-de-la-grossesse/mort-in-utero>
53. Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM). Prématurité [Internet]. Inserm - La science pour la santé. 2015 [cité 7 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/prematurite/>
54. Ma grossesse avec un diabète | Fédération Française des Diabétiques [Internet]. [cité 28 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.federationdesdiabetiques.org/diabete/diabete-femme/diabete-grossesse>
55. Hydramnios - Gynécologie et obstétrique [Internet]. Le Manuel MSD pour le grand public. 2021 [cité 31 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/gyn%C3%A9cologie-et-obst%C3%A9trique/anomalies-de-la-grossesse/hydramnios>
56. Nourrisson grand pour l'âge gestationnel - Pédiatrie [Internet]. Le Manuel MSD pour le grand public. 2021 [cité 31 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/p%C3%A9diatrie/probl%C3%A8mes-p%C3%A9rinataux/nourrisson-grand-pour-%C3%A2ge-gestationnel?query=macrosomie>
57. Université Numérique Francophone des Sciences de la Santé et du Sport. Cours Dystocie mécanique - 8. La macrosomie foetale [Internet]. UE Obstétrique. 2014 [cité 28 juill 2021]. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/maieutique/UE-obstetrique/dystocie_mecanique/site/html/8.html
58. Collège national des gynécologues et obstétriciens français, Société francophone du diabète. Extrait des mises à jour en Gynécologie et Obstétrique - Recommandations pour la pratique clinique : Le diabète gestationnel. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. déc 2010;29(8):15.
59. Splanchnomégalie - Dictionnaire médical [Internet]. [cité 13 août 2021]. Disponible sur: <https://www.dictionnaire-medical.net/term/21429,1,xhtml>
60. Dr FOUSSIER V, Dr TUBIANA P. Diabète et grossesse - Guide pratique. J. Lyon. 2010. 237 p.
61. Université Numérique Francophone des Sciences de la Santé et du Sport. Cours Prise en charge du nouveau-né [Internet]. Campus de Pédiatrie. 2014 [cité 13 août 2021]. Disponible sur:

http://campus.cerimes.fr/media/campus/deploiement/pediatrie/enseignement/nouveau_ne/site/html/4_2.html

62. Collège national des gynécologues et obstétriciens français. Cours Dystocie des épaules [Internet]. Gynerisq. 2015 [cité 10 août 2021]. Disponible sur: http://gynerisq.fr/bibliotheque_docs/recommandation-du-cngof-sur-la-dystocie-des-epaules/
63. Université Numérique Francophone des Sciences de la Santé et du Sport. Cours Manoeuvres obstétricales - 1. Dystocie des épaules [Internet]. UE Obstétrique. 2013 [cité 10 août 2021]. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/maieutique/UE-obstetrique/manoeuvres_obstetriques/site/html/1.html
64. Hypoglycémie néonatale - Pédiatrie [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 13 août 2021]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/p%C3%A9diatrie/troubles-m%C3%A9taboliques-%C3%A9lectrolytiques-et-toxiques-chez-le-nouveau-n%C3%A9/hypoglyc%C3%A9mie-n%C3%A9onatale>
65. Hypocalcémie néonatale - Pédiatrie [Internet]. Le Manuel MSD pour le grand public. [cité 13 août 2021]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/p%C3%A9diatrie/troubles-m%C3%A9taboliques-%C3%A9lectrolytiques-et-toxiques-chez-le-nouveau-n%C3%A9/hypocalc%C3%A9mie-n%C3%A9onatale>
66. REGNAULT N., MOUTENGOU E., FOSSE-EDORH S., BARRY Y., BILLIONNET C., WEILL A. & Al. Un pronostic materno-foetal différent selon la date de diagnostic du diabète gestationnel. Santé Publique France; 2020.
67. MOUTENGOU Elodie, COSSON Emmanuel, FOSSE-EDORH Sandrine, BARRY Yaya, BILLIONNET Cécile, WEILL Alain & Co E, COSSON E, FOSSE-EDORH S, BARRY Y, BILLIONNET C, WEILL A, et al. Secular trends in gestational diabetes mellitus prevalence and screening : data from the french national health insurance (2009-2014). Santé Publique France; 2015.
68. Diabète et grossesse [Internet]. [cité 4 août 2021]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/diabete/diabete-et-grossesse>
69. Dr GUARDIA A. Le diabète gestationnel, qu'est-ce que c'est ? [Internet]. Diabète & Nutrition. [cité 4 août 2021]. Disponible sur: <https://diabetnutrition.ch/le-diabete/le-diabete-gestationnel/>
70. Le diabète gestationnel | Fédération Française des Diabétiques [Internet]. [cité 4 août 2021]. Disponible sur: <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/diabete-gestationnel>
71. Boyd E Metzger, Lynn P Lowe, Alan R Dyer, Elisabeth R Trimble, Brian Sheridan, Moshé Hod, & Al. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. Diabetes. févr 2009;58(2):453-9.
72. COUSTAN DR, LOWE LP, METZGER BE, DYER AR. The HAPO Study: Paving The Way For New Diagnostic Criteria For GDM. Am J Obstet Gynecol. juin 2010;202(6):654.e1-654.e6.
73. GRINCOURT P. Comparaison de deux stratégies de dépistage du diabète gestationnel (2010 et 2014) : impact des nouvelles recommandations sur la prévalence et la morbidité foeto-maternelle [Internet] [Thèse de Doctorat en Médecine ;n° 2016-29]. [CHU Amiens Picardie]: Université de Picardie Jules Verne; 2016 [cité 24 août 2021]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01369450>
74. VAYSSIERE C. Recommandations 2010 du CNGOF sur le diabète gestationnel. Lett Gynécologue. mars 2011;(360):2.

75. Santé Publique France. Cohorte Elfe [Internet]. 2019 [cité 4 août 2021]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/etudes-et-enquetes/cohorte-elfe>
76. 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 [Internet]. Santé Publique France. 2016 [cité 13 août 2021]. Disponible sur: http://www.invs.sante.fr/beh/2016/9/2016_9_2.html
77. Glossaire | Diabete.fr [Internet]. [cité 8 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.diabete.fr/glossaire>
78. Pr GUILLON J. Chimie organique : Les acides aminés / Les oses. PACES - Cours UE1 (Atome - Biomolécules - Génome - Bioénergétique - Métabolisme) - Université de Bordeaux; 2014.
79. Dr CHEVALLIER L. Nutrition : principes et conseils. 2ème. Paris: Masson; 2005. 260 p.
80. Larousse.fr : encyclopédie et dictionnaires gratuits en ligne [Internet]. [cité 15 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/>
81. Préaux C. L'index glycémique – Charles Préaux [Internet]. Charles Préaux Diététicien/Nutritionniste & Coach sportif. 2019 [cité 16 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.coach-dieteticien-toulouse.com/2019/01/18/lindex-glycemique/>
82. Pr BOUVIER G. Alimentation, Nutrition et Santé - Besoins journaliers de l'organisme. Cours UE Nutrition et Santé - UFR de Pharmacie de Bordeaux; 2020.
83. Les lipides | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 26 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/les-lipides>
84. Les protéines | ANSES - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2019 [cité 15 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/les-prot%C3%A9ines>
85. Que sont les vitamines ? | ANSES - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2017 [cité 15 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/que-sont-les-vitamines>
86. Collégiale des Enseignants de Nutrition. Enseignement du 2ème cycle - Alimentation et besoins nutritionnels de l'adulte [Internet]. Université Médicale Virtuelle Francophone - Campus Cerimes; 2010. Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/nutrition/poly-nutrition.pdf>
87. Equilibre alimentaire de l'adulte [Internet]. VIDAL. [cité 16 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/sante/nutrition/equilibre-alimentaire-adulte.html>
88. Sucres dans l'alimentation | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2018 [cité 15 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/sucres-dans-l%E2%80%99alimentation>
89. Les lipides | ANSES - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2021 [cité 15 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/les-lipides>

90. Diabète et alimentation au quotidien : les fondamentaux [Internet]. L'Assurance Maladie. 2021 [cité 1 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/equilibre-alimentaire/diabete-alimentation-fondamentaux>
91. Alimentation et problèmes de santé [Internet]. VIDAL. [cité 16 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/sante/nutrition/alimentation-problemes-sante.html>
92. HUBER S. Le diabète de type 1 et ses défis alimentaires quotidiens - Apport de l'insulinothérapie fonctionnelle avec l'exemple de Samy [Internet] [Thèse de Doctorat en Pharmacie ; n° 135]. [Bordeaux]: UFR de Pharmacie; 2015 [cité 21 sept 2021]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01243515/document>
93. Jacqueminet S, Jannot-Lamotte MF. Prise en charge thérapeutique du diabète gestationnel. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. déc 2010;39(8):S251-63.
94. Santé Publique France. L'activité physique : un traitement scientifiquement démontré face à l'obésité, la dépression, le diabète [Internet]. 2021 [cité 14 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/l-activite-physique-un-traitement-scientifiquement-demonstre-face-a-l-obesite-la-depression-le-diabete>
95. Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM). Activité physique : Prévention et traitement des maladies chroniques [Internet]. Inserm - La science pour la santé. 2019 [cité 21 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/expertise-collective/activite-physique-prevention-et-traitement-maladies-chroniques/>
96. Activité physique et Grossesse [Internet]. Réseau de Périnatalité de Normandie. [cité 22 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.perinatbn.org/accueil-grossesse/conseils-sante/activite-physique-et-grossesse/>
97. Haute Autorité de Santé. Indications et prescription d'une autosurveillance glycémique chez un patient diabétique. Médecine Mal Métaboliques. oct 2007;2(4):443-6.
98. Mesurer votre glycémie [Internet]. OneTouch®. 2018 [cité 29 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.gammeonetouch.fr/a-propos-du-diabete/controle-du-diabete/mesurer-votre-glycemie>
99. Autosurveillance [Internet]. Centre européen d'étude du Diabète. [cité 2 sept 2021]. Disponible sur: <http://ceed-diabete.org/fr/le-diabete/traitements/autosurveillance/>
100. Autosurveillance de la glycémie [Internet]. L'Assurance Maladie. [cité 8 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/autosurveillance-glycemie/autosurveillance-glycemie>
101. Vambergue A, Fontaine P. Autosurveillance glycémique et diabète : le cas particulier de la femme enceinte. Médecine Mal Métaboliques. Spetembre 2010;4(1):S20-5.
102. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2013 [cité 4 oct 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1022476/fr/strategie-medicamenteuse-du-contrôle-glycemique-du-diabete-de-type-2
103. Université Numérique Francophone des Sciences de la Santé et du Sport. Cours Hématologie - 3.1. Hémogramme normal de l'adulte [Internet]. Campus de Sémiologie. 2013 [cité 25 oct 2021]. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/semiologie/enseignement/esemio5/site/html/3_2.html

104. Fontaine P, Deruelle P, Fermon C, Vambergue A. P179 Variations de l'hématocrite au cours de la grossesse chez les femmes diabétiques : conséquences sur l'auto surveillance glycémique capillaire. *Diabetes Metab.* mars 2009;35:A70.
105. Insulines [Internet]. Pharmacomédicale. [cité 6 sept 2021]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/insulines>
106. Pr XUEREB F. Pharmacocinétique et pharmacie clinique des insulines. Cours UE PL3.6 Système endocrine - UFR de Pharmacie de Bordeaux; 2017.
107. Magnan C, Ktorza A. Production et sécrétion de l'insuline par la cellule β pancréatique. *EMC - Endocrinol.* déc 2005;2(4):241-64.
108. Dr MOREAU F. L'insulinothérapie fonctionnelle, modèle d'éducation thérapeutique [Internet]. Centre européen d'étude du Diabète (CEED). 2012 [cité 2 sept 2021]. Disponible sur: <http://ceed-diabete.org/blog/linsulinothérapie-fonctionnelle-modele-déducation-therapeutique/>
109. Dr GUARDIA A. L'insuline, qu'est-ce que c'est ? [Internet]. Diabète & Nutrition. [cité 6 sept 2021]. Disponible sur: <https://diabetnutrition.ch/les-traitements/quest-ce-que-linsuline/>
110. Pr DUFOURCQ P. Introduction aux biothérapies. Cours UE PM1-3 Biothérapies - UFR de Pharmacie de Bordeaux; 2018.
111. L'insuline : le traitement du diabète ... | Fédération Française des Diabétiques [Internet]. [cité 25 août 2021]. Disponible sur: <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/traitement-diabete/linsuline>
112. Comment faire face à une hypoglycémie ... | Fédération Française des Diabétiques [Internet]. [cité 6 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.federationdesdiabetiques.org/diabete/glycemie/hypoglycemie>
113. Bon Usage des insulines et de leurs stylos [Internet]. OMEDIT Centre. 2014 [cité 2 sept 2021]. Disponible sur: http://www.omedit-centre.fr/stylo/co/2_lipodystrophies.html
114. Galtier F, Brunet C, Bringer J. Chapitre 21 - Diabète et grossesse. In: *In : Diabetologie* [Internet]. 3e édition. Elsevier Masson; 2019 [cité 13 oct 2021]. p. 429-39. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B978229475889800021X>
115. Haute Autorité de Santé. Insuline détémir - Avis de la Commission de Transparence [Internet]. 2016. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15145_LEVEMIR_PIC_EI_Avis2_CT15145.pdf
116. Grossesse : première consultation et suivi mensuel [Internet]. L'Assurance Maladie. [cité 25 août 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/grossesse/consultation-suivi-mensuel>
117. Anomalies du tube neuralalies [Internet]. Santé Publique France. 2019 [cité 10 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-de-la-mere-et-de-l-enfant/anomalies-et-malformations-congenitales/anomalies-du-tube-neuralalies>
118. Haute Autorité de Santé. Acide folique 0,4 mg - Avis de la commission de transparence [Internet]. 2002 [cité 26 août 2021]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct031338.pdf>

119. Correa A, Gilboa SM, Botto LD, Moore CA, Hobbs CA, Cleves MA, et al. Lack of periconceptional vitamins or supplements that contain folic acid and diabetes mellitus-associated birth defects. *Am J Obstet Gynecol.* mars 2012;206(3):218.e1-218.13.
120. Dr GUARDIA A. Quels sont les risques lors d'une grossesse chez une femme diabétique ? [Internet]. *Diabète & Nutrition.* 2016 [cité 1 sept 2021]. Disponible sur: <https://diabetnutrition.ch/les-risques-grossesse-femme-diabetique/>
121. Pr XUEREB F. Méthodes et protocoles de suivi du patient chronique : Diabètes de types 1 et 2 - Partie I : Prise en charge du diabète de type 1. Cours UE OFF9 Suivi Pharmaceutique et biologique des patients - UFR de Pharmacie de Bordeaux; 2020.
122. Pr GRELLET. Traitements médicamenteux des pathologies aiguës ou chroniques au cours de la grossesse. Cours UE OFF11 Grossesse et petite enfance - UFR de Pharmacie de Bordeaux; 2020.
123. Clay JC, Deruelle P, Fischer C, Couvreur-Dif D, Vambergue A, Cazaubiel M, et al. Quinze questions pratiques concernant le diabète gestationnel. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* Spetembre 2007;35(9):724-30.
124. Vambergue A. Le diabète gestationnel. *Médecine Mal Métaboliques.* sept 2012;6(4):271-8.
125. Mimouni S, Betari B, Bachaoui M. Le diabète gestationnel. *Médecine Mal Métaboliques.* août 2011;5(4):16-8.
126. Tran C, Boulvain M, Philippe J. Prise en charge du diabète gestationnel : nouvelles connaissances et perspectives futures. *Rev Médicale Suisse.* 8 juin 2011;1250-4.
127. Laredo-Aguilera JA, Gallardo-Bravo M, Rabanales-Sotos JA, Cobo-Cuenca AI, Carmona-Torres JM. Physical Activity Programs during Pregnancy Are Effective for the Control of Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Environ Res Public Health.* 24 août 2020;17(17):6151.
128. Glibenclamide = glyburide - Grossesse et allaitement [Internet]. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT). 2019 [cité 25 oct 2021]. Disponible sur: <https://lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=glyburide>
129. Metformine - Grossesse et allaitement [Internet]. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT). 2020 [cité 26 août 2021]. Disponible sur: <https://lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=metformine>
130. Tarry-Adkins JL, Ozanne SE, Aiken CE. Impact of metformin treatment during pregnancy on maternal outcomes : a systematic review/meta-analysis. *Sci Rep.* 29 avr 2021;11:13.
131. Scheen A, Philips JC, Kridelka F. Comment je traite ... Place de la metformine en gynécologie-obstétrique. *Rev Médicale Liège.* 2018;73(12):597-602.
132. Rowan JA, Battin MR. Metformin versus Insulin for the Treatment of Gestational Diabetes. *N Engl J Med.* 2008;13.
133. Van Weelden W, Wekker V, de Wit L, Limpens J, Ijäs H, Van Wassenaer-Leemhuis AG, et al. Long-Term Effects of Oral Antidiabetic Drugs During Pregnancy on Offspring: A Systematic Review and Meta-analysis of Follow-up Studies of RCTs. *Diabetes Ther Res Treat Educ Diabetes Relat Disord.* oct 2018;9(5):1811-29.

134. Xu Q, Xie Q. Long-term effects of prenatal exposure to metformin on the health of children based on follow-up studies of randomized controlled trials: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. mai 2019;299(5):1295-303.
135. Nachum Z, Zafran N, Salim R, Hissin N, Hasanein J, Letova YGZ, et al. Glyburide Versus Metformin and Their Combination for the Treatment of Gestational Diabetes Mellitus: A Randomized Controlled Study. *Diabetes Care*. mars 2017;40(3):332-7.
136. Recommandations Grossesse (suivi de) [Internet]. VIDAL. 2021 [cité 3 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/grossesse-suivi-de-4020.html>
137. Lepercq J, Timsit J. Diabète préalables à la grossesse : complications périnatales. *Arch Pédiatrie*. juin 2005;12(5):763-5.
138. Garabedian C, Deruelle P. Accouchement (terme, voie, équilibre glycémique perpartum) adapté au diabète gestationnel. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. déc 2010;39(8):S274-80.
139. Vambergue A. Le diabète gestationnel. *Médecine Mal Métaboliques*. déc 2010;4(6):5.
140. Sentilhes L, Sénat MV, Boulogne AI, Deneux-Tharoux C, Fuchs F, Legendre G, et al. Dystocie des épaules : recommandations pour la pratique clinique – Texte court. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. déc 2015;44(10):1303-10.
141. Hösli I, Sperschneider C, Drack G, Zimmermann R, Surbek D, Irion O. La tocolyse dans les menaces d'accouchement prématuré. *Société Suisse Gynécologie Obstétrique*. 2013;(Avis d'expert N° 41):5.
142. Grossesse en bonne santé | ameli.fr | Assuré [Internet]. L'Assurance Maladie. [cité 12 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/grossesse>
143. Pr MARTIN-LATRY K. Grossesse : suivi médical en France. Cours UE OFF11 Grossesse et petite enfance - UFR de Pharmacie de Bordeaux; 2020.
144. Diabète gestationnel (diabète de grossesse) | ameli.fr | Assuré [Internet]. L'Assurance Maladie. [cité 12 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/diabete-gestationnel>
145. Collège national des gynécologues et obstétriciens français. Nutrition et grossesse [Internet]. Chapitre 37 Item 252 – UE 8 – Nutrition et grossesse. [cité 2 sept 2021]. Disponible sur: <http://www.cngof.net/E-book/GO-2016/CH-44.html>
146. THIEBAUGEORGES O, GUYARD-BOILEAU B. Surveillance obstétricale en cas de diabète gestationnel et particularité de la prise en charge de la menace d'accouchement prématuré. *Rev Sage-Femme*. avr 2011;10(2):88-98.
147. Pr BATS ML. Rappels de biochimie concernant les principaux paramètres de suivi biologique - Dossiers cliniques. Cours UE OFF9 Suivi Pharmaceutique et biologique des patients - UFR de Pharmacie de Bordeaux; 2020.
148. Kennedy DM, Johnson AB, Hill PG. Fructosamine [Internet]. *Ann Clin Biochem*; 1998 [cité 21 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.lab-cerba.com/files/live/sites/Cerba/files/documents/FR/0255F.pdf>

149. Busson L, Gaham N, Chami R, Vertongen F. P204 Suivi du diabète pendant la grossesse : place de la fructosamine par rapport au dosage de l'hémoglobine glyquée (HbA1c). *Diabetes Metab.* mars 2009;35:A76.
150. Université de Médecine Sorbonne. Chapitre 4 - Diabète et grossesse (y compris diabète gestationnel) : Diagnostic, Complications, Principes du traitement [Internet]. FMPMC-PS - Diabétologie - Questions d'internat. [cité 26 août 2021]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/diabeto/POLY.Chp.4.html>
151. BORY C. Grossesse et diabètes : Connaissances actuelles et nouvelles recommandations. [Limoges]: UFR de Pharmacie; 2011.
152. Suivi de l'enfant et de la mère après l'accouchement [Internet]. L'Assurance Maladie. 2021 [cité 12 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/accouchement-nouveau-ne/depistage-neonatal-suivi-mere-bebe>
153. Cosson E. Diabète gestationnel : devenir des mères après la grossesse et de leurs enfants. *Médecine Mal Métaboliques.* oct 2017;11(6):518-24.
154. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, Leiva A de, Dunger DB, Hadden DR, et al. Summary and Recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* juill 2007;30(Supplement 2):S251-60.
155. Diabète de grossesse : naissance, suivi du bébé et de sa mère [Internet]. L'Assurance Maladie. 2020 [cité 25 août 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/diabete-gestationnel/accouchement-suivi-mere-bebe>
156. Suivi médical de l'enfant et de l'adolescent | ameli.fr | Assuré [Internet]. L'Assurance Maladie. [cité 12 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/suivi-medical-de-lenfant-et-de-ladolescent>
157. Pr MARTIN-LATRY K. Notions générales sur l'enfant et sa prise en charge. Cours UE OFF11 Grossesse et petite enfance - UFR de Pharmacie de Bordeaux; 2020.
158. Vérier-Mine O. Devenir maternel après un diabète gestationnel. Dépistage et prévention du diabète de type 2. *Revue de la littérature. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* déc 2010;39(8):S299-321.
159. Kim C, Berger DK, Chamany S. Recurrence of Gestational Diabetes Mellitus: A systematic review. *Diabetes Care.* mai 2007;30(5):1314-9.
160. Bachaoui-Bousahba M, Ayad F, Ouslim A, Belhad M. CO6 - Diabète gestationnel : récurrence et facteurs de risque [Internet]. EM-Consulte - Diabetes & Metabolism. 2007 [cité 20 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/81204/article/co6-diabete-gestationnel-recurrence-et-facteurs-d>
161. Vambergue A, Schaller S, Lenne X, Lemaire C, Dognin C, Fontaine P. O2 Devenir de la mère onze ans après un diabète gestationnel (DG) ou une hyperglycémie modérée de la grossesse (HMG) dans la région Nord-Pas de Calais. Étude Diagest 2. *Diabetes Metab.* mars 2009;35:A1.
162. Vambergue A, Dognin C, Boulogne A, Réjou MC, Biaisque S, Fontaine P. Increasing incidence of abnormal glucose tolerance in women with prior abnormal glucose tolerance during pregnancy : DIAGEST 2 study. *Diabet Med.* juill 2007;25(1):58-64.

163. Noctor E, Crowe C, Carmody LA, Saunders JA, Kirwan B, O'Dea A, et al. Abnormal glucose tolerance post-gestational diabetes mellitus as defined by the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups criteria. *Eur J Endocrinol*. 1 oct 2016;175(4):287-97.
164. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. 23 mai 2009;373:7.
165. Schaefer-Graf UM, Klavehn S, Hartmann R, Kleinwechter H, Demandt N, Sorger M. How Do We Reduce the Number of Cases of Missed Postpartum Diabetes in Women With Recent Gestational Diabetes Mellitus? *Diabetes Care*. 1 nov 2009;32(11):1960-4.
166. MACOIN A. Le suivi du diabète gestationnel en post-partum : Étude observationnelle à la maternité de La Teste, années 2012 à 2014 [Internet] [Thèse de Doctorat en Médecine ; n° 82]. [Bordeaux]: UFR des Sciences médicales; 2018. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01835379/document>
167. Lauenborg J, Mathiesen E, Hansen T, Glümer C, Jørgensen T, Borch-Johnsen K, et al. The Prevalence of the Metabolic Syndrome in a Danish Population of Women with Previous Gestational Diabetes Mellitus Is Three-Fold Higher than in the General Population. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 juill 2005;90(7):4004-10.
168. Retnakaran R, Shah BR. Mild glucose intolerance in pregnancy and risk of cardiovascular disease: a population-based cohort study. *CMAJ Can Med Assoc J*. 15 sept 2009;181(6-7):371-6.
169. Tobias DK, Hu FB, Forman JP, Chavarro J, Zhang C. Increased Risk of Hypertension After Gestational Diabetes Mellitus: Findings from a large prospective cohort study. *Diabetes Care*. juill 2011;34(7):1582-4.
170. Ratner RE, Christophi CA, Metzger BE, Dabelea D, Bennett PH, Pi-Sunyer X, et al. Prevention of Diabetes in Women with a History of Gestational Diabetes: Effects of Metformin and Lifestyle Interventions. *J Clin Endocrinol Metab*. déc 2008;93(12):4774-9.
171. Fontaine P, Marissal JP, Cazaubiel M, Réjou MC, Verier-Mine O, Lepeut M, et al. PO10 Prévention du diabète de type 2 chez les femmes ayant présenté un diabète gestationnel : Étude DIAGEST 3 : données démographiques et adhésion au programme. *Diabetes Metab*. mars 2013;39:A23.
172. Rönö K, Stach-Lempinen B, Klemetti MM, Kaaja RJ, Pöyhönen-Alho M, Eriksson JG, et al. Prevention of gestational diabetes through lifestyle intervention: study design and methods of a Finnish randomized controlled multicenter trial (RADIEL). *BMC Pregnancy Childbirth*. 14 févr 2014;14:70.
173. Silverman BL, Metzger BE, Cho NH, Loeb CA. Impaired glucose tolerance in adolescent offspring of diabetic mothers. Relationship to fetal hyperinsulinism. *Diabetes Care*. mai 1995;18(5):611-7.
174. Silverman BL, Rizzo TA, Cho NH, Metzger BE. Long-term effects of the intrauterine environment. The Northwestern University Diabetes in Pregnancy Center. *Diabetes Care*. août 1998;21 Suppl 2:B142-149.
175. Motte E, Beauval B, Laurent M, Melki I, Schmit A, Vottier G, et al. Déterminisme des troubles nutritionnels et métaboliques : impact de l'environnement diabétique durant la gestation. *Arch Pédiatrie*. janv 2010;17(1):60-70.

176. Meur S, Mann NP. Infant outcomes following diabetic pregnancies. *Paediatr Child Health*. juin 2007;17(6):217-22.
177. Schaller S, Vambergue A, Lenne X, Goeusse P, Bresson R, Fontaine P. O3 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 Metab*. mars 2009;35:A1.
178. 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*. sept 2009;30(9):2287-92.
179. Burguet A. Conséquences à long terme d'une exposition fœtale au diabète gestationnel. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. déc 2010;39(8):S322-37.
180. Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR. Metabolic Syndrome in Childhood : Association With Birth Weight, Maternal Obesity, and Gestational Diabetes Mellitus. *PEDIATRICS*. 3 mars 2005;115(3):e290-6.
181. Vohr BR, Boney CM. Gestational diabetes: the forerunner for the development of maternal and childhood obesity and metabolic syndrome? *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. mars 2008;21(3):149-57.
182. Logiciel et applications [Internet]. OneTouch®. 2019 [cité 8 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.gammeonetouch.fr/produit>
183. BOURGOIS M. Le diabète gestationnel à l'officine [Internet] [Thèse de Doctorat en Pharmacie]. [Rouen]: UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen; 2016 [cité 12 oct 2021]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01413405/document>
184. Surveiller sa glycémie [Internet]. VIDAL. [cité 9 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/metabolisme-diabete/diabete-type-1/surveiller-glycemie.html>
185. Medtronic. Soutien technique – SGC et capteurs [Internet]. [cité 9 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.medtronic.com/ca-fr/diabetes/accueil/soutien/soutien-technique/sgc-capteurs.html>
186. Medtronic. Thérapie du diabète – Technologie de pompe et SGC | Diabète [Internet]. [cité 26 août 2021]. Disponible sur: <https://www.medtronic.com/ca-fr/diabetes/accueil/quest-ce-que-le-diabete/surveillance-glucose-continu/technologie-sgc-pompe.html>
187. Lecteur de glycémie sans piqûre - Autosurveillance du diabète | FreeStyle Libre [Internet]. [cité 9 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.freestylelibre.lu/libre/decouvrir/demarrer-avec-freestylelibre.html>
188. Etapes du contrôle glycémique [Internet]. [cité 11 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.bd.com/fr-be/offerings/diabetes-care/diabetes-learning-center/about-diabetes/blood-glucose-monitoring/different-steps-for-finger>
189. L'injection d'insuline [Internet]. Ajd. [cité 12 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.ajd-diabete.fr/le-diabete/tout-savoir-sur-le-diabete/ladministration-dinsuline/>
190. L'auto-injection d'insuline, comment s'injecter de l'insuline - Sanofi-Diabète [Internet]. [cité 8 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.sanofi-diabete.fr/vivre-avec-le-diabete/insuline-tous-les-jours/geste-auto-injection/>

191. Technique d'injection [Internet]. [cité 8 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.bd.com/fr-fr/offerings/diabetes-care/diabetes-information-center/injection-technique>
192. DASRI : définition [Internet]. 2018 [cité 9 oct 2021]. Disponible sur: <http://www.auvergne-rhone-alpes.ars.sante.fr/dasri-definition>
193. Décret n° 2010-1263 du 22 octobre 2010 relatif à l'élimination des déchets d'activités de soins à risques infectieux produits par les patients en autotraitement [Internet]. 2010-1263 oct 22, 2010. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000022941943/>
194. Légifrance - Publications officielles - Journal officiel - JORF n° 0204 du 03/09/2011 - norme NF EN ISO 15197:2013 : « Les systèmes d'essais de diagnostic in vitro – Exigences relatives aux systèmes d'autosurveillance de la glycémie destinées à la prise en charge du diabète sucré » [Internet]. [cité 9 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=Pc0TW4GdStE43QHTa0nC2evOyvDbW4agN1KE7eJ3E4E>
195. Dastri [Internet]. [cité 9 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.dastri.fr/>
196. Gluci-Chek [Internet]. Accu-Chek®. 2021 [cité 14 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.accu-chek.fr/applications-mobiles/gluci-chek>
197. Roche. Gluci-chek, l'application pour compter les glucides et gérer son diabète [Internet]. Gluci-chek. 2016 [cité 14 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.accu-chek.fr/fr/microsites/gluci-chek/index.html>
198. International Diabetes Federation (IDF). Faits et chiffres [Internet]. 2020 [cité 5 nov 2021]. Disponible sur: <https://idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes/facts-figures.html>

Sources des figures

- Figure 1 Pr DUFOURCQ P. Métabolisme glucidique : métabolisme du glucose. PACES - Cours UE1 (Atome - Biomolécules - Génome - Bioénergétique - Métabolisme) - Université de Bordeaux; 2014.
- Figure 2 Biobehamza. Glycémie [Internet]. La bio dans tous ses états. 2020 [cité 11 mars 2022]. Disponible sur: <https://biobehamza.home.blog/2020/08/20/glycemie/>.
- Figure 3 Anatomie et physiologie du pancréas - Cours soignants [Internet]. EspaceSoignant.com. [cité 11 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.espacesoignant.com/soignant/anatomie-physiologie/anatomie-physiologie-du-pancreas>.
- Figure 4 Le poids du diabète en France en 2016. Synthèse épidémiologique [Internet]. [cité 27 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/diabete/documents/rapport-synthese/le-poids-du-diabete-en-france-en-2016.-synthese-epidemiologique>.
- Figure 5 Le poids du diabète en France en 2016. Synthèse épidémiologique [Internet]. [cité 27 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/diabete/documents/rapport-synthese/le-poids-du-diabete-en-france-en-2016.-synthese-epidemiologique>.
- Figure 6 Le poids du diabète en France en 2016. Synthèse épidémiologique [Internet]. [cité 27 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/diabete/documents/rapport-synthese/le-poids-du-diabete-en-france-en-2016.-synthese-epidemiologique>.
- Figure 7 Santé Publique France. Journée mondiale du diabète, 14 novembre 2017 [Internet]. 2020 [cité 16 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/liste-des-actualites/journee-mondiale-du-diabete-14-novembre-2017>.
- Figure 8 Scheen AJ. Glucotoxicité et lipotoxicité dans le diabète de type 2 : comment protéger la cellule β ? Médecine Mal Métaboliques. oct 2020;14(6):549-57.
- Figure 9 BOUCHE C, BISMUTH E, CALIMAN C, LEPERCQ J, LUBIN V, ROUGE D, et al. Prise en charge de la grossesse au cours du diabète de type 1. Médecine Mal Métaboliques. févr 2011;5(1):13. Disponible sur: https://www.sfdiabete.org/sites/www.sfdiabete.org/files/files/ressources/mmm_2011_grossesse_et_dt1.pdf.
- Figure 10 MOUTENGOU Elodie, COSSON Emmanuel, FOSSE-EDORH Sandrine, BARRY Yaya, BILLIONNET Cécile, WEILL Alain & Co E, COSSON E, FOSSE-EDORH S, BARRY Y, BILLIONNET C, WEILL A, et al. Secular trends in gestational diabetes mellitus prevalence and screening : data from the french national health insurance (2009-2014). Santé Publique France. 2015.
- Figure 11 MOUTENGOU Elodie, COSSON Emmanuel, FOSSE-EDORH Sandrine, BARRY Yaya, BILLIONNET Cécile, WEILL Alain & Co E, COSSON E, FOSSE-EDORH S, BARRY Y, BILLIONNET C, WEILL A, et al. Secular trends in gestational diabetes mellitus prevalence and screening : data from the french national health insurance (2009-2014). Santé Publique France. 2015.

- Figure 12 MOUTENGOU Elodie, COSSON Emmanuel, FOSSE-EDORH Sandrine, BARRY Yaya, BILLIONNET Cécile, WEILL Alain & Co E, COSSON E, FOSSE-EDORH S, BARRY Y, BILLIONNET C, WEILL A, et al. Secular trends in gestational diabetes mellitus prevalence and screening : data from the french national health insurance (2009-2014). Santé Publique France. 2015.
- Figure 13 MOUTENGOU Elodie, COSSON Emmanuel, FOSSE-EDORH Sandrine, BARRY Yaya, BILLIONNET Cécile, WEILL Alain & Co E, COSSON E, FOSSE-EDORH S, BARRY Y, BILLIONNET C, WEILL A, et al. Secular trends in gestational diabetes mellitus prevalence and screening : data from the french national health insurance (2009-2014). Santé Publique France. 2015.
- Figure 14 Pr COLOMER S. Le diabète. Cours UE PL3.6 Système endocrine - UFR de Pharmacie de Bordeaux; 2017.
- Figure 15 Préaux C. L'index glycémique – Charles Préaux [Internet]. Charles Préaux Diététicien/Nutritionniste & Coach sportif. 2019 [cité 16 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.coach-dieteticien-toulouse.com/2019/01/18/lindex-glycemique/>.
- Figure 16 Equilibre alimentaire de l'adulte [Internet]. VIDAL. [cité 16 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/sante/nutrition/equilibre-alimentaire-adulte.html>.
- Figure 17 Haute Autorité de Santé. Indications et prescription d'une autosurveillance glycémique chez un patient diabétique. Médecine Mal Métaboliques. oct 2007;2(4):443-6. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/autoanalyse_glycemie_2007_2007_11_13_10_25_9_463.pdf.
- Figure 18 Pr DE VERNEUIL H. Contrôle hormonal du métabolisme glucidique. PACES - Cours UE1 (Atome - Biomolécules - Génome - Bioénergétique - Métabolisme) - Université de Bordeaux; 2014.
- Figure 19 Magnan C, Ktorza A. Production et sécrétion de l'insuline par la cellule β pancréatique. EMC - Endocrinol. déc 2005;2(4):241-64.
- Figure 20 Pr DUFOURCQ P. Spécialisation, intégration et coordination des différents métabolismes. Cours UE PL2.16 Biochimie métabolique - UFR de Pharmacie de Bordeaux; 2017.
- Figure 21 L'insuline [Internet]. Centre européen d'étude du Diabète. [cité 1 sept 2021]. Disponible sur: <http://ceed-diabete.org/fr/le-diabete/traitements/insuline/>.
- Figure 22 Le traitement du diabète [Internet]. Aide aux jeunes diabétiques. [cité 2 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.ajd-diabete.fr/le-diabete/tout-savoir-sur-le-diabete/le-traitement/>.
- Figure 23 Le traitement du diabète [Internet]. Aide aux jeunes diabétiques. [cité 2 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.ajd-diabete.fr/le-diabete/tout-savoir-sur-le-diabete/le-traitement/>.
- Figure 24 Le traitement du diabète [Internet]. Aide aux jeunes diabétiques. [cité 2 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.ajd-diabete.fr/le-diabete/tout-savoir-sur-le-diabete/le-traitement/>.

- Figure 25 Le traitement du diabète [Internet]. Aide aux jeunes diabétiques. [cité 2 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.ajd-diabete.fr/le-diabete/tout-savoir-sur-le-diabete/le-traitement/>.
- Figure 26 HUBER S. Le diabète de type 1 et ses défis alimentaires quotidiens - Apport de l'insulinothérapie fonctionnelle avec l'exemple de Samy [Internet] [Thèse de Doctorat en Pharmacie ; n° 135]. [Bordeaux]: UFR de Pharmacie; 2015 [cité 21 sept 2021]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01243515/document>.
- Figure 27 Collège des enseignants d'endocrinologie, diabète et maladies métaboliques. Diabète sucré de type 1 et 2 de l'enfant et de l'adulte - Complications. In : Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques - Chapitre 18. Elsevier Masson, 4e édition. 2019. p. 266-95.
- Figure 28 Schaefer-Graf UM, Klavehn S, Hartmann R, Kleinwechter H, Demandt N, Sorger M. How Do We Reduce the Number of Cases of Missed Postpartum Diabetes in Women With Recent Gestational Diabetes Mellitus? Diabetes Care. 1 nov 2009;32(11):1960-4.
- Figure 29 Schaefer-Graf UM, Klavehn S, Hartmann R, Kleinwechter H, Demandt N, Sorger M. How Do We Reduce the Number of Cases of Missed Postpartum Diabetes in Women With Recent Gestational Diabetes Mellitus? Diabetes Care. 1 nov 2009;32(11):1960-4.
- Figure 30 Suivi médical de l'enfant et de l'adolescent | ameli.fr | Assuré [Internet]. L'Assurance Maladie. [cité 12 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/suivi-medical-de-lenfant-et-de-ladolescent>.
- Figure 31 Logiciel et applications [Internet]. OneTouch®. 2019 [cité 8 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.gammeonetouch.fr/produit/lecteur-de-glycemie/onetouch-select-plus>.
- Figure 32 Logiciel et applications [Internet]. OneTouch®. 2019 [cité 8 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.gammeonetouch.fr/produit/lecteur-de-glycemie/onetouch-select-plus>.
- Figure 33 Logiciel et applications [Internet]. OneTouch®. 2019 [cité 8 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.gammeonetouch.fr/produit/lecteur-de-glycemie/onetouch-select-plus>.
- Figure 34 Logiciel et applications [Internet]. OneTouch®. 2019 [cité 8 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.gammeonetouch.fr/produit/lecteur-de-glycemie/onetouch-select-plus>.
- Figure 35 Lecteur de glycémie sans piqûre - Autosurveillance du diabète | FreeStyle Libre [Internet]. [cité 9 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.freestylelibre.lu/libre/decouvrir/demarrer-avec-freestylelibre.html>.
- Figure 36 Lecteur de glycémie sans piqûre - Autosurveillance du diabète | FreeStyle Libre [Internet]. [cité 9 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.freestylelibre.lu/libre/decouvrir/demarrer-avec-freestylelibre.html>.
- Figure 37 Etapes du contrôle glycémique [Internet]. [cité 11 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.bd.com/fr-be/offerings/diabetes-care/diabetes-learning-center/about-diabetes/blood-glucose-monitoring/different-steps-for-finger>.
- Figure 38 Bon Usage des insulines et de leurs stylos [Internet]. OMEDIT Centre. 2014 [cité 2 sept 2021]. Disponible sur: http://www.omedit-centre.fr/stylo/co/2_lipodystrophies.html.

- Figure 39 Bon Usage des insulines et de leurs stylos [Internet]. OMEDIT Centre. 2014 [cité 2 sept 2021]. Disponible sur: http://www.omedit-centre.fr/stylo/co/2_lipodystrophies.html.
- Figure 40 Bon Usage des insulines et de leurs stylos [Internet]. OMEDIT Centre. 2014 [cité 2 sept 2021]. Disponible sur: http://www.omedit-centre.fr/stylo/co/2_lipodystrophies.html.
- Figure 41 Bon Usage des insulines et de leurs stylos [Internet]. OMEDIT Centre. 2014 [cité 2 sept 2021]. Disponible sur: http://www.omedit-centre.fr/stylo/co/2_lipodystrophies.html.
- Figure 42 Bon Usage des insulines et de leurs stylos [Internet]. OMEDIT Centre. 2014 [cité 2 sept 2021]. Disponible sur: http://www.omedit-centre.fr/stylo/co/2_lipodystrophies.html.
- Figure 43 Technique d'injection [Internet]. [cité 8 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.bd.com/fr-fr/offerings/diabetes-care/diabetes-information-center/injection-technique>.
- Figure 44 Premiers pas avec la pompe à insuline MiniMed® 640G - Guide d'utilisation Medtronic [Internet]. [cité 7 mars 2022]. Disponible sur: https://www.medtronic-diabetes.ch/sites/ch/medtronic-diabetes.ch/files/guide_dutilisation_minimed_640g.pdf.
- Figure 45 Technique d'injection [Internet]. [cité 8 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.bd.com/fr-fr/offerings/diabetes-care/diabetes-information-center/injection-technique>.
- Figure 46 Dastri [Internet]. [cité 9 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.dastri.fr/>.
- Figure 47 Dastri [Internet]. [cité 9 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.dastri.fr/>.
- Figure 48 Dastri [Internet]. [cité 9 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.dastri.fr/>.
- Figure 49 Roche. Gluci-chek, l'application pour compter les glucides et gérer son diabète [Internet]. Gluci-chek. 2016 [cité 14 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.accu-chek.fr/fr/microsites/gluci-chek/index.html>

Sources des tableaux

Tableau 1	BUYSSCHAERT M. Diabétologie clinique. 4e édition. De Boeck; 2012.
Tableau 2	BUYSSCHAERT M. Diabétologie clinique. 4e édition. De Boeck; 2012.
Tableau 3	Collège des enseignants d'endocrinologie, diabète et maladies métaboliques. Diabète sucré de type 1 et 2 de l'enfant et de l'adulte - Complications. In: In : Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques - Chapitre 18. Elsevier Masson, 4e édition. 2019. p. 266-95.
Tableau 4	Item UE8-OT-252 - Dépister et prendre en charge le diabète gestationnel. [Internet]. Société Française d'Endocrinologie. 2015 [cité 7 mars 2022]. Disponible sur: https://www.sfendocrino.org/item-ue8-ot-252-depister-et-prendre-en-charge-le-diabete-gestationnel/
Tableau 5	Collège national des gynécologues et obstétriciens français, Société francophone du diabète. Extrait des mises à jour en Gynécologie et Obstétrique - Recommandations pour la pratique clinique : Le diabète gestationnel. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. déc 2010;29(8):15.
Tableau 6	Dr CHEVALLIER L. Nutrition : principes et conseils. 2ème. Paris: Masson; 2005. 260 p.
Tableau 7	Dr CHEVALLIER L. Nutrition : principes et conseils. 2ème. Paris: Masson; 2005. 260 p. Pr BOUVIER G. Alimentation, Nutrition et Santé - Besoins journaliers de l'organisme. Cours UE Nutrition et Santé - UFR de Pharmacie de Bordeaux; 2020.
Tableau 8	Les lipides ANSES - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2021 [cité 15 sept 2021]. Disponible sur: https://www.anses.fr/fr/content/les-lipides Les acides gras saturés, insaturés et trans [Internet]. VIDAL. 2019 [cité 15 sept 2021]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/sante/nutrition/corps-aliments/lipides-energie/acides-gras-satures-insatures-trans.html
Tableau 9	Dr CHEVALLIER L. Nutrition : principes et conseils. 2ème. Paris: Masson; 2005. 260 p.
Tableau 10	Dr CHEVALLIER L. Nutrition : principes et conseils. 2ème. Paris: Masson; 2005. 260 p. Recommandations Grossesse (suivi de) [Internet]. VIDAL. 2021 [cité 3 sept 2021]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/grossesse-suivi-de-4020.html
Tableau 11	Collège des enseignants d'endocrinologie, diabète et maladies métaboliques. Diabète sucré de type 1 et 2 de l'enfant et de l'adulte - Complications. In: In : Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques - Chapitre 18. Elsevier Masson, 4e édition. 2019. p. 266-95.
Tableau 12	Collège national des gynécologues et obstétriciens français, Société francophone du diabète. Extrait des mises à jour en Gynécologie et Obstétrique - Recommandations pour la pratique clinique : Le diabète gestationnel. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. déc 2010;29(8):15. BOUCHE C, BISMUTH E, CALIMAN C, LEPERCQ J, LUBIN V, ROUGE D, et al. Prise en charge de la grossesse au cours du diabète de type 1. Médecine Mal Métaboliques.

- févr 2011;5(1):13. Disponible sur:
https://www.sfdiabete.org/sites/www.sfdiabete.org/files/files/ressources/mmm_2011_grossesse_et_dt1.pdf.
- Tableau 13 Collège des enseignants d'endocrinologie, diabète et maladies métaboliques. Diabète sucré de type 1 et 2 de l'enfant et de l'adulte - Complications. In: In : Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques - Chapitre 18. Elsevier Masson, 4e édition. 2019. p. 266-95.
 BUYSSCHAERT M. Diabétologie clinique. 4e édition. De Boeck; 2012.
 Les médicaments du diabète de type 1 [Internet]. VIDAL. [cité 2 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/metabolisme-diabete/diabete-type-1/medicaments.html>.
 Insulines [Internet]. Pharmacomédicale. [cité 6 sept 2021]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/insulines>.
- Tableau 14 Galtier F, Brunet C, Bringer J. Chapitre 21 - Diabète et grossesse. In: In : Diabetologie [Internet]. 3e édition. Elsevier Masson; 2019 [cité 13 oct 2021]. p. 429-39.
 Disponible sur:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B978229475889800021X>.
 BOUCHE C, BISMUTH E, CALIMAN C, LEPERCQ J, LUBIN V, ROUGE D, et al. Prise en charge de la grossesse au cours du diabète de type 1. Médecine Mal Métaboliques. févr 2011;5(1):13. Disponible sur:
https://www.sfdiabete.org/sites/www.sfdiabete.org/files/files/ressources/mmm_2011_grossesse_et_dt1.pdf.
- Tableau 15 Collège des enseignants d'endocrinologie, diabète et maladies métaboliques. Nutrition et grossesse - Diabète gestationnel. In: In : Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques - Chapitre 20. Elsevier Masson, 4e édition. 2019. p. 376-85.
 BOUCHE C, BISMUTH E, CALIMAN C, LEPERCQ J, LUBIN V, ROUGE D, et al. Prise en charge de la grossesse au cours du diabète de type 1. Médecine Mal Métaboliques. févr 2011;5(1):13. Disponible sur:
https://www.sfdiabete.org/sites/www.sfdiabete.org/files/files/ressources/mmm_2011_grossesse_et_dt1.pdf
- Tableau 16 Collège des enseignants d'endocrinologie, diabète et maladies métaboliques. Diabète sucré de type 1 et 2 de l'enfant et de l'adulte - Complications. In: In : Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques - Chapitre 18. Elsevier Masson, 4e édition. 2019. p. 266-95.
- Tableau 17 Collège national des gynécologues et obstétriciens français, Société francophone du diabète. Extrait des mises à jour en Gynécologie et Obstétrique - Recommandations pour la pratique clinique : Le diabète gestationnel. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. déc 2010;29(8):15.
 Vambergue A. Le diabète gestationnel. Médecine Mal Métaboliques. sept 2012;6(4):271-8.
- Tableau 18 Collège des enseignants d'endocrinologie, diabète et maladies métaboliques. Diabète sucré de type 1 et 2 de l'enfant et de l'adulte - Complications. In: In : Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques - Chapitre 18. Elsevier Masson, 4e édition. 2019. p. 266-95.
- Tableau 19 BUYSSCHAERT M. Diabétologie clinique. 4e édition. De Boeck; 2012.

Surveiller sa glycémie [Internet]. VIDAL. [cité 9 sept 2021]. Disponible sur:<https://www.vidal.fr/maladies/metabolisme-diabete/diabete-type-1/surveiller-glycemie.html>

Prise en charge et suivi du diabète chez la femme enceinte (pré-conceptionnel et gestationnel)

Résumé :

La grossesse est une étape physiologique importante dans la vie d'une femme. Lorsque la grossesse est conjuguée au diabète, il s'agit d'une situation préoccupante pour la mère. Le nombre de femmes enceintes présentant un diabète ne cesse d'augmenter ces dernières années. Que le diabète soit pré-conceptionnel ou gestationnel, la grossesse diabétique présente de nombreuses complications à la fois pour la mère et pour le fœtus en croissance : l'environnement hormonal de la grossesse peut déséquilibrer un diabète pré-conceptionnel ; le pouvoir pathogène et malformatif de l'hyperglycémie maternelle sur le fœtus est établi depuis de nombreuses années. Une prise en charge pluridisciplinaire précoce et stricte ainsi qu'un suivi régulier du diabète et de la gestation permettent d'améliorer le pronostic fœto-maternel. Grâce aux nouvelles avancées en termes de diététique, de thérapeutique, de surveillance et de dépistage, la morbi-mortalité des grossesses diabétiques s'est vue réduite.

Les nouvelles missions du pharmacien d'officine, avec notamment les entretiens thérapeutiques, permettent de faire évoluer le métier et de réaffirmer sa place dans la prise en charge des patients en tant qu'expert des médicaments et en éducation thérapeutique. Il a un rôle primordial dans l'accompagnement, le conseil et l'écoute de la patiente diabétique tout au long de sa grossesse. Le principal intérêt de cette thèse est de voir à quel niveau le pharmacien d'officine peut s'intégrer dans le parcours de soin des femmes enceintes diabétiques. Il peut apporter un réel bénéfice grâce à son savoir étendu aux trois piliers de la thérapeutique : règles hygiéno-diététiques, autosurveillance glycémique et insulinothérapie.

Mots clés :

Diabète de type 1 – Diabète de type 2 – Diabète gestationnel – Grossesse – Thérapeutique – Suivi médical – Suivi obstétrique – Pharmacien d'officine.