

UNIVERSITE de LIMOGES
Faculté de Pharmacie



ANNEE 2002

SCD UNIV.LIMOGES



D 035 090653 1

THESE N°

319/1

ACTUALITES
SUR LE DIABETE GESTATIONNEL :
Aspects médicaux

THESE

POUR LE

DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 1^{er} juillet 2002

par

Delphine-Florence DUPUY

née le 9 février 1977 à Périgueux (Dordogne)

EXAMINATEURS de la THESE

Monsieur le Professeur HABRIOUX **PRESIDENT**
Madame le Docteur TEISSIER, *praticien hospitalier* **DIRECTEUR DE THESE**
Madame FAGNERE, *mâitre de conférences* **JUGE**
Monsieur BLONDEAU, *pharmacien* **JUGE**

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE :

Monsieur le Professeur **HABRIOUX** Gérard

ASSESEURS :

Madame le Professeur **CHULIA** Dominique

Monsieur **COMBY** Francis, Maître de conférences

PROFESSEURS :

BENEYTOU Jean-Louis

BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE

BOSGIRAUD Claudine

BACTERIOLOGIE – VIROLOGIE - PARASITOLOGIE

BROSSARD Claude

PHARMACIE GALENIQUE

BUXERAUD Jacques

CHIMIE ORGANIQUE - CHIMIE THERAPEUTIQUE

CARDOT Philippe

CHIMIE ANALYTIQUE

CHULIA Albert

PHARMACOGNOSIE

DELAGE Christiane

CHIMIE GENERALE ET MINERALE

DREYFUSS Gilles

PARASITOLOGIE

DUROUX Jean-Luc

PHYSIQUE –BIOPHYSIQUE

GHESTEM Axel

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE

HABRIOUX Gérard

BIOCHIMIE FONDAMENTALE

LACHATRE Gérard

TOXICOLOGIE

MOESCH Christian

HYGIENE – HYDROLOGIE – ENVIRONNEMENT

OUDART Nicole

PHARMACODYNAMIE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE – CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

Madame **ROCHE** Doriane

Au Président du jury,

A Monsieur le Professeur Gérard HABRIOUX,
Professeur de Biochimie Fondamentale
Doyen de la Faculté de Pharmacie

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury, je suis très sensible à l'intérêt que vous avez manifesté pour ce travail ainsi qu'à l'ensemble de vos enseignements prodigués tout au long de mes études.

Recevez ici le témoignage de toute ma reconnaissance.

Au Directeur de thèse,

A Madame le Docteur Marie-Pierre TEISSIER,
Praticien Hospitalier
Endocrinologie-Diabétologie et Maladies Métaboliques

Je vous remercie d'avoir accepté la direction de cette thèse, ainsi que de votre disponibilité et de votre écoute. Votre aide et vos conseils m'ont été précieux tout au long de ce travail.

Soyez assurée de toute ma reconnaissance.

Aux Membres du jury,

A Madame Catherine FAGNERE,
Maître de conférences
Chimie Organique

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse malgré vos nombreuses charges.

Je vous prie de croire en mes sentiments reconnaissants.

A Monsieur Philippe BLONDEAU,
Docteur en Pharmacie
Maître de stage

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse, de votre accueil lors de mon stage de sixième année de pharmacie au sein de votre officine ainsi que pour tous les conseils que vous m'avez prodigués.

A mes grands-parents,

A mes parents,

A mon frère Olivier,

A mes amis,

PLAN

INTRODUCTION

- I. Définition.
- II. Epidémiologie.
- III. Problématique.

PARTIE I

- I. Régulation hormonale de la glycémie.
 - A. Insuline et glucagon.
 - B. Contrôle de la sécrétion des hormones de glyco-régulation.
 - C. Effets de l'insuline et du glucagon.
- II. Les processus métaboliques de l'état post-prandial et de l'état de jeûne.
 - A. L'état post-prandial.
 - B. L'état de jeûne.
- III. Modifications physiologiques au cours de la grossesse.
 - A. Les modifications métaboliques.
 - B. Les modifications hormonales.
 - C. Insulino-résistance périphérique.
- IV. Physiopathologie du diabète gestationnel.
- V. Conséquences du diabète gestationnel : intérêt du dépistage.
 - A. Conséquences à court terme.
 - B. Conséquences à long terme.

PARTIE II

- I. Dépistage du diabète gestationnel.
 - A. Facteurs de risque.
 - B. Quand dépister le diabète gestationnel ?
 - C. Comment dépister et diagnostiquer le diabète gestationnel ?
- II. Prise en charge d'un diabète gestationnel après son diagnostic.
 - A. Première visite.
 - B. Surveillance et visites ultérieures.

PARTIE III

- I. But et objectifs du traitement.
 - A. But du traitement.
 - B. Objectifs du traitements.
- II. Les règles hygiéno-diététiques.
 - A. L'enquête alimentaire.
 - B. Les apports énergétiques.
 - C. L'exercice physique.
- III. L'auto-surveillance glycémique.
 - A. Mesure des glycémies capillaires.
 - B. Contrôle de la glycosurie.
 - C. Recherche de la cétonurie.
- IV. Insulinothérapie.
 - A. Quand doit-on introduire l'insulinothérapie ?
 - B. Quelles sont les insulines à utiliser ?
 - C. Schémas insuliniques.
 - D. Adaptations posologiques.
- V. Autre alternative de traitement : le Glibenclamide.
 - A. Le Glibenclamide.
 - B. Le Glibenclamide et le diabète gestationnel.

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

TABLE DES MATIERES

ABREVIATIONS

- ACOG : American College of Obstetriciens and Gynecologists
ACTH : Adrenocorticotrophic Hormone
ADA : American Diabetes Association
ADN : Acide Désoxyribonucléique
ALFEDIAM : Association de Langue Française pour l'Etude du Diabète et des Maladies Métaboliques
ANDEM : Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale
ATP : Adénosine Triphosphate
BIAM : Banque d'Informations Automatisées sur les Médicaments
CBG : Cortisol Binding Globulin
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CNGOF : Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français
EASD : European Association for the Study of Diabetes
GH : Growth Hormone
GH-IF : Growth Hormone-Inhibiting Factor
GIP : Gastric Inhibiting Peptide
HbA1c : Hémoglobine Glycosylée
hCS : hormone Chorionique Somatotrope
HDL : Hight Density Lipoproteins
HPGO : Hyperglycémie Provoquée par Voie Orale
IMC : Indice de Masse Corporelle
LDL : Low Density Lipoproteins
NDDG : National Diabetes Data Group
NPH : Neutral Protamine Hagedorn
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PTH : Parathormone
SHBG : Sex Hormone Binding Globulin
TNF-alpha : Tumour Necrosis Factor-alpha
TSH : Thyroid Stimulating Hormone
VLDL : Very Low Density Lipoproteins

INTRODUCTION

Le diabète gestationnel est défini par l'apparition d'une anomalie de la régulation glycémique révélée pour la première fois au cours de la grossesse, et d'ailleurs à la différence du diabète pré-conceptionnel il ouvre des questions sujettes à controverses. Ce travail se limitera à l'étude du trouble du métabolisme glucidique déclenché par la grossesse.

Cette pathologie de la grossesse affecte de nombreuses femmes enceintes, les chiffres de la prévalence sont variables, de 0.2 à 16%, car ils dépendent de plusieurs facteurs dont les critères diagnostiques, les méthodes de dépistage ainsi que des caractéristiques de la population étudiées, qui précisément ne sont pas consensuels.

Le diabète gestationnel a pour origine une mauvaise adaptation aux modifications métaboliques physiologiques de la grossesse en particulier insulino-résistance et hyperinsulinisme qui croissent avec l'ancienneté de la grossesse. Cette pathologie entraîne des complications fœtales et maternelles à court et à long terme pouvant mettre en jeu la vie de l'enfant, et de la mère plus exceptionnellement. Ces principes seront abordés dans la première partie de notre travail.

Malgré la gravité du pronostic, aucun consensus n'est adopté en ce qui concerne le dépistage du diabète gestationnel. Pour certains auteurs il doit être systématique alors que pour d'autres il doit se limiter aux patientes présentant des facteurs de risque. Les méthodes de dépistage et de diagnostic sont également sujettes à controverses. Seul le moment du dépistage semble accepté par tous : entre 24 et 28 semaines d'aménorrhée gravidique. Ces données sont introduites en deuxième partie.

Par contre, la stratégie thérapeutique apparaît plus consensuelle, elle associe des mesures diététiques à une auto-surveillance rigoureuse voire si nécessaire à une insulinothérapie. Des données récentes, sur un traitement par voie orale, sembleraient apporter un nouvel outil thérapeutique avec le Glibenclamide. Ces différents points sont abordés dans la troisième partie.

-des différences ethniques et sociales sont impliquées. La prévalence du diabète gestationnel est plus élevée dans les populations asiatiques et africaines que chez les caucasiennes,

-par ailleurs, le syndrome des ovaires micropolykystiques souvent associé à une insulino-résistance constituerait un facteur de risque souvent méconnu (Fenichel, P. 1999).

III. Problématique.

Les risques à court terme de l'hyperglycémie maternelle concernent essentiellement le fœtus dont la morbidité reste importante malgré une prise en charge correcte. Les complications obstétricales induites par le diabète gestationnel peuvent mettre en jeu la vie de la mère et de l'enfant en période périnatale.

A long terme, la mère et l'enfant peuvent développer un diabète et une obésité. Le risque de survenue d'un diabète est plus important que ne le voudrait la transmission génétique autosomique, ce qui suggère le rôle favorisant d'un ou plusieurs facteurs d'environnement intra-utérin.

Aussi le but du traitement est d'obtenir durant la grossesse un équilibre glycémique strict par un régime modérément restrictif évitant la cétose, associé éventuellement à de l'insuline humaine. Grâce à cette prise en charge la morbidité foeto-maternelle, les complications obstétricales et le développement d'affections chroniques (diabète, obésité) se trouvent réduits. Cette prise en charge précoce induirait donc également une diminution des coûts médicaux inhérents à ces complications. Elle simplifierait aussi l'issue de la grossesse.

En effet en terme de morbi-mortalité, les données maternelles et néonatales concernant les grossesses compliquées de diabète gestationnel se rapprochent, à l'exception de la macrosomie, de celles obtenues pour des grossesses non diabétiques (Lucas, MJ. 1993 ; Fraser, D. 1994). Ces résultats ne sont peut-être pas seulement dus à l'amélioration du dépistage mais peut-être aussi à l'amélioration générale des soins prénataux.

La prévalence et l'importance des conséquences de cette affection en font un problème de santé publique qui devrait induire un dépistage systématique chez toutes les femmes enceintes. Cependant des interrogations et des controverses persistent tant en ce qui concerne les critères diagnostiques que les modalités de dépistage (Fenichel, P. 1999).

PARTIE I

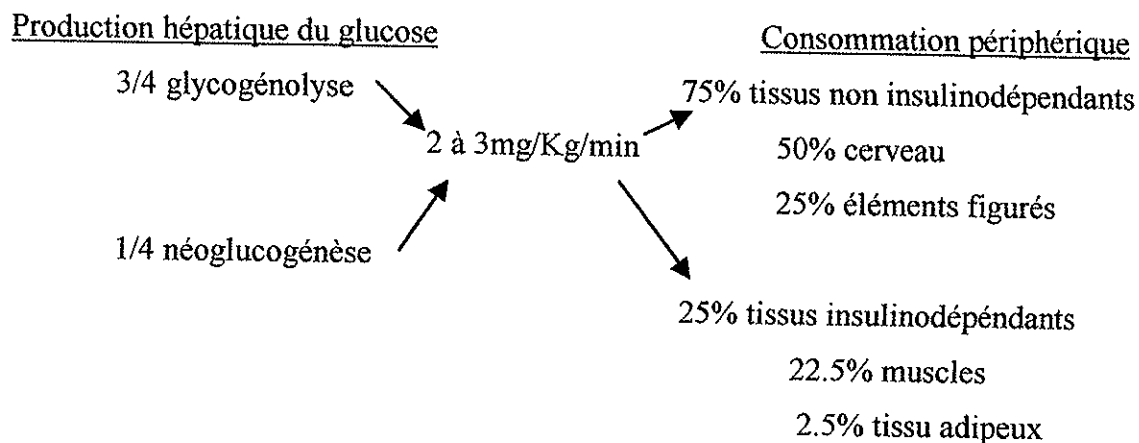
I. Régulation hormonale de la glycémie.

A. Insuline et glucagon.

Normalement, la glycémie (concentration sanguine en glucose) est très stable entre 0.80g/l et 1.20g/l. Cette stabilité est indispensable pour les tissus qui utilisent exclusivement le glucose comme substrat énergétique; sont principalement concernés le cerveau, mais aussi la rétine, les érythrocytes, les leucocytes, la muqueuse intestinale et la médullaire rénale.

La stabilité glucidique est assurée par un équilibre entre la production (voies de la néoglucogénèse, schéma n°3 et de la glycogénolyse, schéma n°2) et la consommation de glucose (voie de la glycogenèse, schéma n°2). Cet équilibre doit être maintenu indépendamment du rythme nutritionnel. A la succession des phases nourries et des phases de jeûne, l'organisme répond par des phases de stockage et de déstockage du glucose (schéma n°1) (Grimaldi, A. 1993).

Schéma n°1 : Homéostasie glucidique à jeun



Deux hormones sont impliquées au premier chef dans ce processus :

-l'insuline (schéma n°4) qui provoque une diminution du taux de glucose dans le sang (effet hypoglycémiant) par activation de son transport vers les cellules et de son utilisation métabolique à la formation de glycogène, lipides et protéines.

-le glucagon (schéma n°4) qui, à l'inverse, augmente la teneur sanguine en glucose (effet hyperglycémiant) en favorisant la glycogénolyse et la néoglucogénèse au niveau du foie.

Les deux hormones sont de nature protéique et sont produites respectivement par les cellules β et α des îlots endocrines du pancréas (îlots de Langerhans).

Schéma n°2: Glycogénèse et glycogénolyse (Tortora, GJ. 1994)

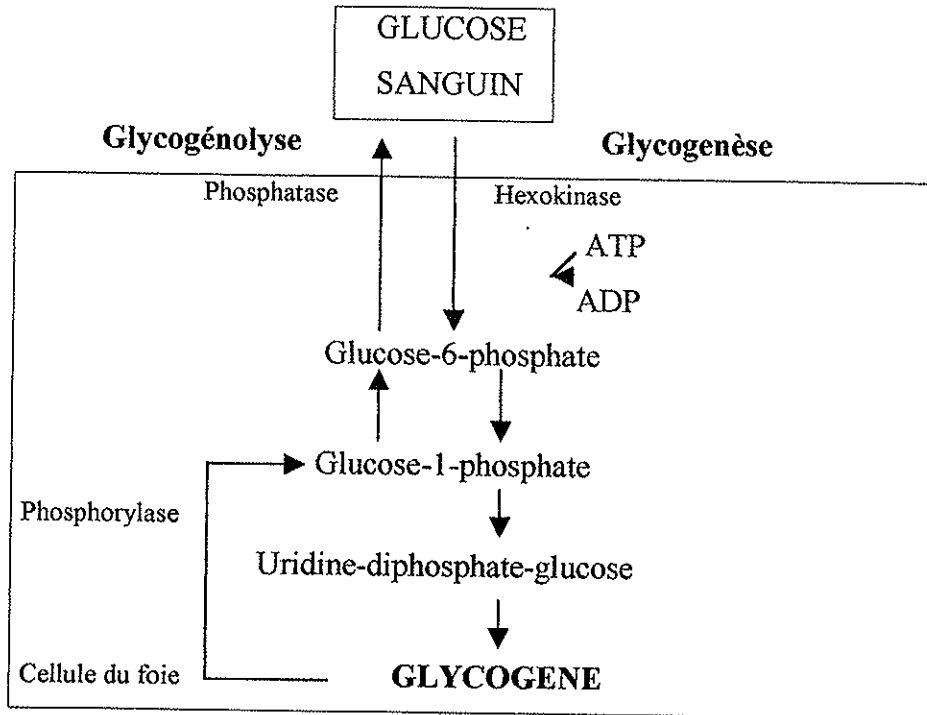
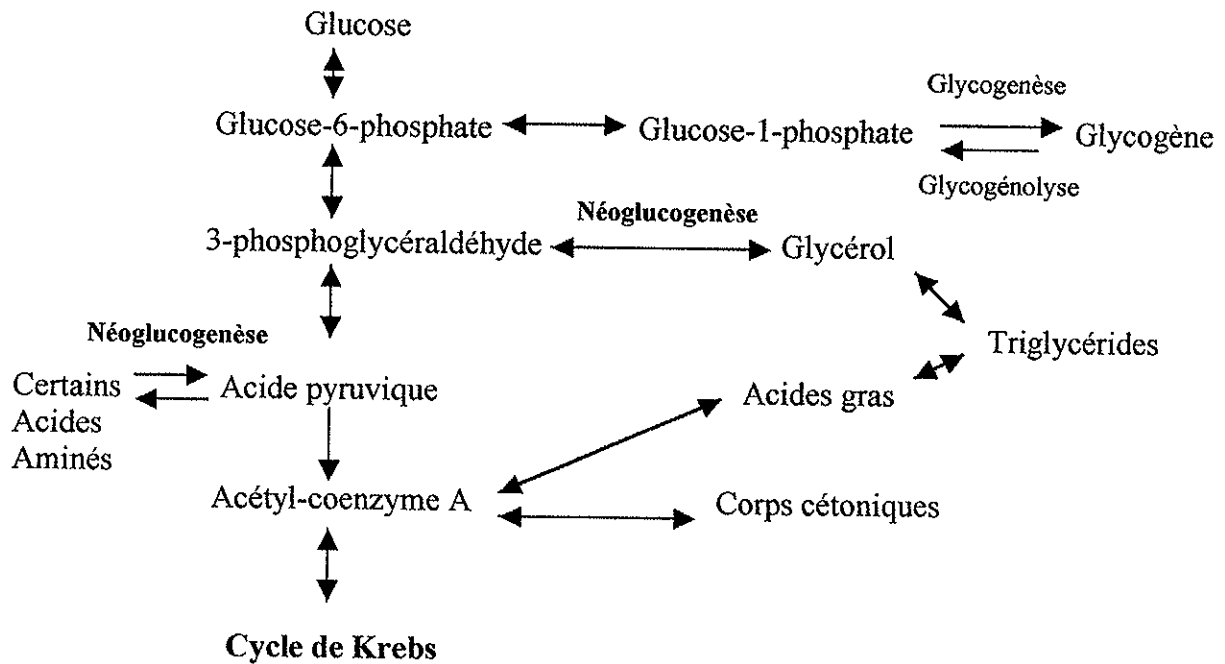
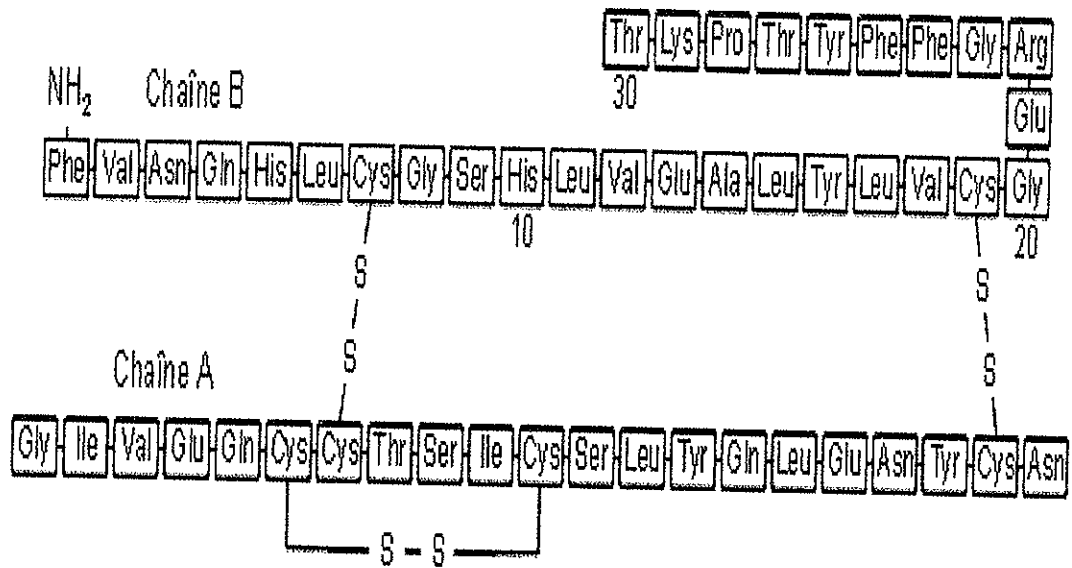


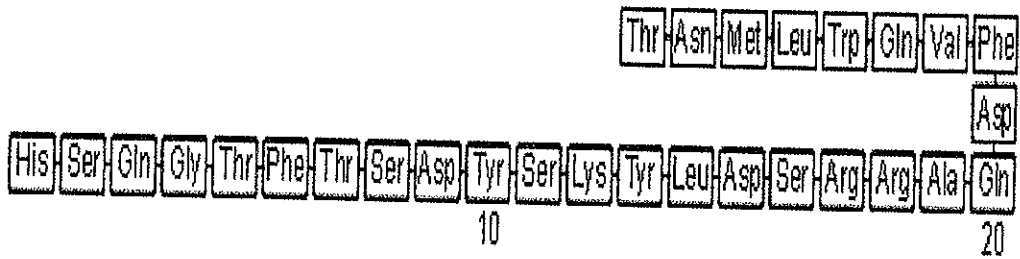
Schéma n°3 : Néoglucogénèse (Tortora, GJ. 1994)



Insuline



Glucagon



B. Contrôle de la sécrétion des hormones de glyco-régulation.

1. Insuline.

Le contrôle de la sécrétion d'insuline fait intervenir plusieurs facteurs dont le plus important est le taux de glucose sanguin : toute augmentation au-dessus de la normale (5mmol/l chez l'homme) induit une synthèse et une sécrétion d'insuline. Il semble que cet effet soit dû à une activation directe des cellules β par le glucose.

D'autres facteurs peuvent également induire la production d'insuline :

- des acides aminés, leucine et arginine, mais dans une moindre mesure,
- le Gastric Inhibitory Peptide (GIP) produit au niveau de l'intestin lors du passage du bol alimentaire,

- le glucagon ; mais d'autres hormones stimulent directement ou indirectement la sécrétion d'insuline telles que, l'hormone de croissance (GH), la corticostimuline (ACTH) qui augmentent la glycémie et induisent par conséquent la production d'insuline (Tortora, GJ. 1994). Ces hormones sont tout particulièrement impliquées pendant la grossesse.

D'autre part les glucocorticoïdes sécrétés par la zone fasciculée de la corticosurrénale comprenant la corticostérone, la 11-déshydrocorticostérone, la 17-hydroxycorticostérone (ou cortisol ou hydrocortisol), la 17-hydroxy-11-déhydrocorticostérone (ou cortisone) transforment les protéines tissulaires en glycogène (voie de la néoglucogénèse), fixent ce dernier sur le foie et élèvent, à la longue le taux de la glycémie (Garnier, M. 2000). Ces hyperglycémies induites peuvent à leur tour avoir un effet insulino-sécréteur. Dans ce cadre les effets de ces hormones ne sont pas directs mais liés à l'augmentation de la glycémie qu'elles induisent.

- une activité accrue du système parasympathique, qui survient après un repas, par exemple, stimule la libération d'insuline (Tortora, GJ. 1994).

A l'inverse certains facteurs sont inhibiteurs de la production d'insuline :

- La somatostatine présente au niveau de l'encéphale mais aussi de divers tissus tels que le tube digestif et le pancréas. Elles inhibent les sécrétions digestives et freinent également la sécrétion de l'hormone somatotrope (hyperglycémiant) et de l'hormone thyroïdienne (TSH).

- Les catécholamines circulantes : adrénaline et noradrénaline sécrétées par les médullosurrénales et les autres éléments du système noradrénergique.

De même le système nerveux autonome est également impliqué dans le contrôle physiologique de la production d'insuline :

-les terminaisons nerveuses sympathiques ont le même effet inhibiteur que les catécholamines circulantes,

-les terminaisons nerveuses parasympathiques augmentent l'insulino-sécrétion.

La stimulation de la sécrétion d'insuline paraît directement mis en jeu lors de l'ingestion des repas contenant des glucides. Ce phénomène, dit céphalique, d'insulino-sécrétion paraît lié à la perception d'une saveur sucrée au niveau buccal. Il permet une sécrétion anticipée d'insuline en relation avec l'élévation post-prandiale du taux de sucre sanguin.

2.Glucagon.

En ce qui concerne le glucagon, le facteur de régulation essentiel est, comme pour l'insuline, le glucose sanguin. Une augmentation de la teneur en glucose induira une diminution de sa sécrétion et inversement.

D'autre part un régime alimentaire hyperprotidique, qui élève le taux d'acides aminés dans le sang, stimule également la sécrétion du glucagon, tandis que la somatostatine (GH-IF) l'inhibe (Tortora, GJ. 1994).

L'insuline et le glucagon sont dégradés rapidement par protéolyse essentiellement au niveau du foie et du rein. Leur demi-vie dans le sang est d'environ 5 minutes chez l'homme (Gilles, R. 2001).

- le GLUT IV se situe au niveau du muscle et du tissu adipeux ,
- le GLUT V est limité au niveau du jejunum.

L'insuline a une double action au niveau de ces protéines :

- A court terme, elle provoque une translocation des protéines du pool intracellulaire vers la membrane plasmique et active les protéines au niveau de cette membrane. Il s'agit d'un processus rapide requérant de l'énergie.

- A long terme, l'insuline régule la quantité de protéines de transport GLUT IV en induisant leur synthèse nucléaire (Grimaldi, A. 1993).

Remarque : L'activité physique provoque également une translocation des protéines GLUT IV. Ainsi, l'activité physique a au niveau du tissu musculaire un effet "insuline-like"(Grimaldi, A. 1993).

2. Glucagon.

Le principal tissu cible du glucagon est le foie :

- il accélère la conversion du glycogène en glucose : glycogénolyse,
- il favorise la formation de glucose à partir de l'acide lactique et de certains acides aminés : néoglucogenèse,
- il augmente la libération du glucose dans le sang par le foie,
- il inhibe la cétogénèse (Gilles, R. 2001).

II. Les processus métaboliques de l'état post-prandial et de l'état de jeûne.

A. L'état post-prandial.

Au cours de cet état (schéma n°5), les nutriments ingérés pénètrent dans le système cardiovasculaire et le système lymphatique à partir du tube digestif.

La plupart des cellules corporelles vont produire de l'ATP (principale source d'énergie de l'organisme) par oxydation du glucose en gaz carbonique et en eau.

Le glucose qui va pénétrer dans les cellules hépatiques est majoritairement converti en triglycérides ou en glycogène. Une petite portion est oxydée afin de produire de l'énergie assimilable par la mère. Finalement, le glucose qui n'est pas capté par le foie va être soit recueilli par les cellules adipeuses qui le stockent sous forme de triglycérides, soit entreposé sous forme de glycogène dans les muscles squelettiques.

Les lipides alimentaires, qui provoquent un phénomène d'insulino-résistance, sont stockés dans le tissu adipeux, seule une petite portion sert aux réactions de synthèse. Les acides gras et triglycérides synthétisés dans le foie y restent en partie, les autres sont véhiculés vers le tissu adipeux par les VLDL.

Les cellules adipeuses tirent les lipides des chylomicrons, des VLDL et de leur propre réaction de synthèse.

Les acides aminés pénètrent en grande partie dans les cellules hépatiques et y sont désaminés et transformés en corps cétoniques. Ces derniers vont soit entrer dans le cycle de Krebs pour la production d'ATP, soit servir à la synthèse de glucose ou d'acide gras.

Certains acides aminés vont pénétrer dans les cellules hépatiques et participent à la synthèse de protéines. Ceux qui ne sont pas captés par le foie le sont par d'autres cellules pour la synthèse de protéines ou de régulateurs chimiques tels les hormones ou les enzymes.

Toutes ces étapes métaboliques sont soumises à une régulation hormonale.

L'ingestion des aliments, le peptide inhibiteur gastrique et l'augmentation de la concentration de glucose dans le sang provoquent la libération d'insuline par les cellules pancréatiques. L'insuline va alors jouer les rôles précédemment cités.

L'hormone de croissance et les hormones thyroïdiennes stimulent aussi certaines réactions au cours de cette période (Tortora, GJ. 1994).

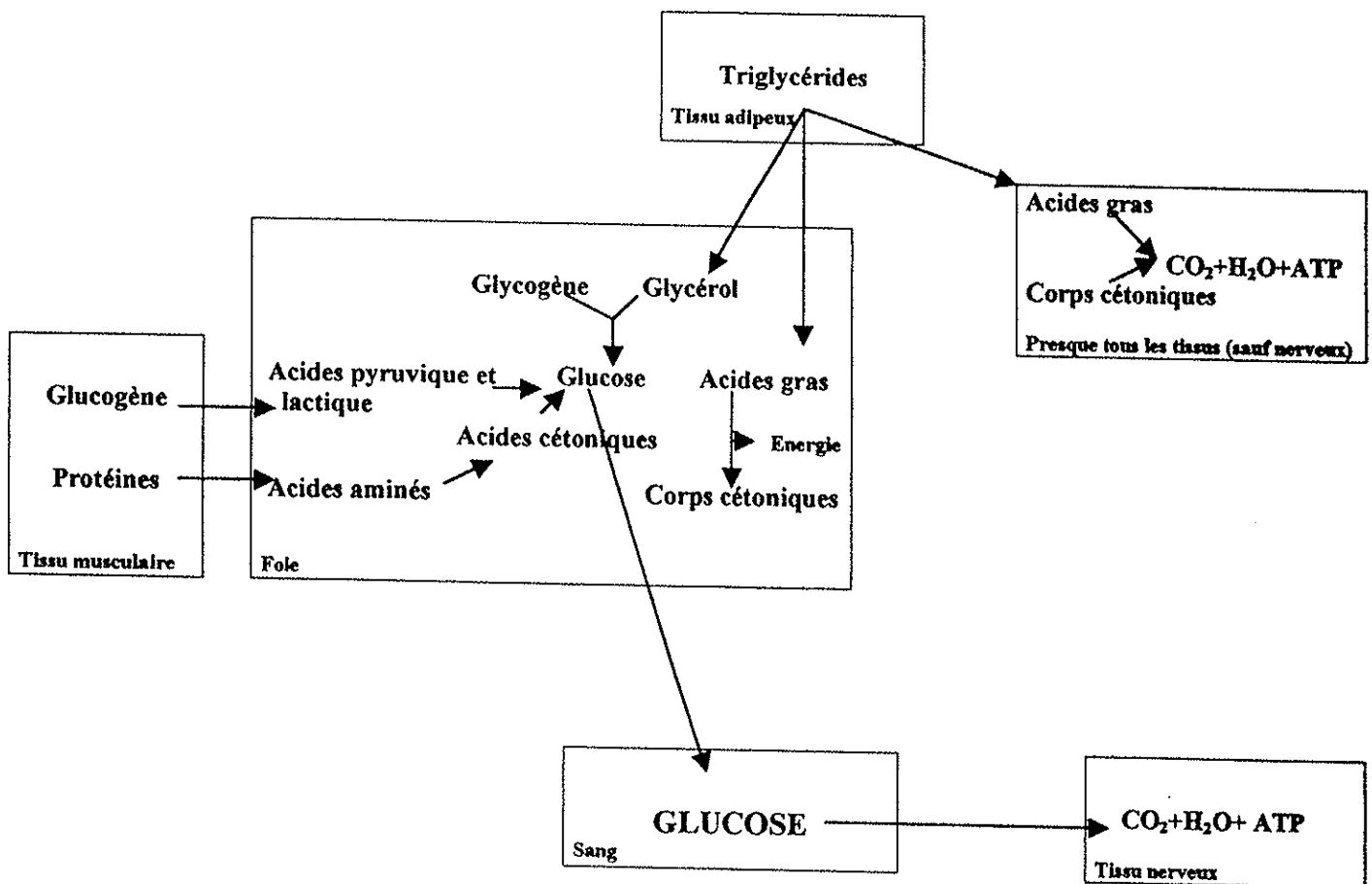
Chez la femme présentant un diabète gestationnel, le déficit en insuline ou l'inaction de celle-ci provoque une diminution de ces phénomènes ce qui aboutit à une augmentation de la glycémie au moment de ces phases post-prandiales.

D'autres hormones interviennent également :

- l'adrénaline qui stimule la lipolyse et avec le glucagon la glycogénolyse,

- le cortisol qui stimule la dégradation des protéines ; avec la noradrénaline, l'hormone de croissance, les hormones thyroïdiennes la lipolyse ; et avec le glucagon la néoglucogénèse.

Schéma n°6: Principales voies métaboliques de l'état de jeûne



III. Modifications physiologiques au cours de la grossesse.

Le développement du fœtus nécessite un apport continu de nutriments, pour répondre à cette demande, malgré les apports discontinus, la mère est soumise à une exagération des phases physiologiques d'anabolisme et de catabolisme (Grimaldi, A. 1993). Ces modifications permettent d'expliquer beaucoup de phénomènes pathologiques apparaissant au cours de la grossesse.

A. Les modifications métaboliques.

La grossesse est une situation métabolique nouvelle, où les phénomènes d'adaptation tendent à privilégier l'unité foeto-placentaire, et le glucose apparaît comme le substrat énergétique majeur à cet effet. Le glucose maternel, les acides gras, les corps cétoniques passent la barrière placentaire alors que l'insuline ne passe ni dans un sens ni dans l'autre (tableau n°1) (Thomas-Desrousseaux, P. 1999).

Tableau n°1 :

MERE		FCETUS
Glucose	↔	Glucose
Acides aminés	↔	Acides aminés
Acides gras libres	↔	Acides gras libres
Corps cétoniques	↔	Corps cétoniques
Glycérol	↔	Glycérol
← Insuline →		← Insuline →
Hormone placentaire lactogène	← ← ←	

A distance des repas, et notamment la nuit, un "catabolisme accéléré" est responsable de la baisse de la glycémie à jeun et surtout de l'augmentation des acides gras libres et des corps cétoniques en cas de jeûne prolongé.

Il se produit également une augmentation progressive des triglycérides entre le premier et le troisième mois de la grossesse où le taux est multiplié par 2 par rapport à la limite supérieure admise en dehors de la grossesse. Les oestrogènes stimulent leur production hépatique et d'autre part leur synthèse est favorisée par l'augmentation des acides gras libres provenant d'une lipolyse accrue. Après oxydation musculaire ou transformation hépatique en corps cétoniques, ils fournissent de l'énergie tout en épargnant le quota glucidique maternel (Lassandre, S. 2001). Sinon, les triglycérides ne franchissant pas la barrière placentaire sont stockés par la mère dans le tissu adipeux (Perlemuter, L. 1995).

C'est l'hypersécrétion de l'hormone placentaire lactogène qui est responsable de l'accroissement de la lipolyse et de la protéolyse (donc de la cétogenèse). Cette hormone est sécrétée dès la 5^{ème} semaine de grossesse et atteint un maximum vers la 34-36^{ème} semaine, puis baisse lors des dernières semaines pour disparaître après l'accouchement (Perlemuter, L. 1995).

L'anabolisme post-prandial est facilité grâce à une amplification de l'insulino-sécrétion, permettant le stockage des nutriments qui seront facilement remobilisés.

L'importance de ces mécanismes varie pendant la grossesse, après la phase d'anabolisme (1^{er} trimestre) succède la phase de catabolisme accéléré (2^{ème} et 3^{ème} trimestre):

- durant la première partie de la grossesse, l'anabolisme prédomine : la femme constitue ses réserves et stocke rapidement les nutriments en période post-prandiale, d'où une tendance maternelle à l'hypoglycémie;

- durant la seconde partie de la grossesse, les besoins fœtaux augmentent rapidement et le catabolisme maternel devient essentiel avec stockage des nutriments essentiellement au niveau du foie et possibilité de remobilisation rapide pendant le jeûne, d'où un transport accru du glucose et tendance à l'hyperglycémie maternelle. Le passage placentaire est alors facilité.

Tout cela conduit à une détérioration physiologique de la tolérance glucosée tout au long de la grossesse normale, qui ne doit pas être considérée comme un phénomène pathologique (Thomas-Desrousseaux, P. 1999).

D'autre part une glycosurie rénale, avec métabolisme glucidique normal peut apparaître dès le 3^{ème} mois de grossesse, avec une fréquence accrue pendant les dernières semaines. Cette glycosurie pouvant atteindre 20g /jour est liée à l'accroissement de la filtration glomérulaire fournissant au tube proximal plus de glucose qu'il ne peut en réabsorber (Perlemuter, L. 1995).

La surveillance par la glycosurie est donc rendue extrêmement imparfaite, c'est pourtant le seul examen obligatoire (Thomas-Desrousseaux, P. 1999).

B. Les modifications hormonales.

Elle porte sur la quasi totalité des hormones circulantes et concernent leur taux absolu et /ou les protéines porteuses (Perlemuter, L. 1995).

1. L'insuline.

L'insulinémie basale est normale pendant le premier trimestre et augmente ensuite progressivement jusqu'à doubler ou tripler en fin de grossesse.

Les besoins passent d'approximativement 0.7UI /kg en début de grossesse à 1UI /kg à la fin du 3^{ème} trimestre.

Cet hyperinsulinisme s'accompagne d'une hyperplasie des cellules β des îlots de Langerhans maternels apparemment secondaire à l'élévation des taux sériques d'oestrogènes. Le pancréas fœtal n'intervient pas dans cet hyperinsulinisme qui paraît être une réponse à l'augmentation au niveau du placenta, du catabolisme de l'hormone et à une résistance à son action (Grimaldi, A.1993 ; Perlemuter, L. 1995).

2. L'hormone chorionique somatotrope (hCS) ou hormone placentaire lactogène humaine.

C'est une hormone polypeptidique placentaire de structure et d'action voisines de l'hormone somatotrope et de la prolactine (Garnier, M. 2000).

Elle a un pouvoir diabétogène fort et des effets identiques à ceux d'un traitement par hormone de croissance sur le métabolisme glucidique et lipidique : inhibition du captage périphérique de glucose, stimulation de la libération d'insuline (Lassandre, S. 2001),

augmentation de la lipolyse à jeun avec augmentation des acides gras libres et stimulation de la protéolyse musculaire (Perlemuter, L. 1995).

Son taux de sécrétion varie avec le poids du placenta et la glycémie. Une hypoglycémie augmente son taux plasmatique alors qu'une hyperglycémie le diminue.

D'autre par elle exerce un probable rôle lutéotrope comme le laisse supposer un premier pic à 45 jours (tableau n°2).

3. Les oestrogènes.

Sécrétés par l'ovaire et le placenta, leur pic d'élévation se situe vers le 35^{ème} jour après la conception.

Ils provoquent une augmentation de l'insulinémie, des triglycérides ainsi que des protéines de très basses densités (Perlemuter, L. 1995).

Leurs propriétés diabétogènes restent cependant assez faibles (tableau n°2).

4. La progestérone.

Sa production débute à 60 jours à partir du corps jaune et son pic d'élévation se situe à 32 semaines d'aménorrhée, elle est alors sécrétée par le placenta sous forme de 17-hydroxyprogestérone.

Elle exerce un effet direct sur le métabolisme glucidique (Hoiriis- Nielsen, V. 1986) avec des propriétés diabétogènes fortes (tableau n°2).

5. Le cortisol.

La cortisolémie est très fortement augmentée, son pic d'élévation étant à 26 semaines d'aménorrhée.

Cette augmentation est due à une hyperproduction hépatique de Cortisol Binding Globulin (CBG) avec un effet néoglucogénique majeur.

L' hypercortisolémie est responsable d'une insulino-résistance maternelle qui entraîne un retard de la clairance du glucose et d'un accroissement de la quantité de glucose disponible pour le fœtus (Lassandre, S. 2001).

Le cortisol présente donc un fort risque diabétogène (tableau n°2).

6. La prolactine.

Sa sécrétion commence à augmenter juste après celle des oestrogènes qui semblent l'initier, c'est-à-dire vers le 36^{ème} jour après la conception (tableau n°2).

A côté de son action lactotrope au cours du 3^{ème} trimestre de la grossesse, elle joue un rôle dans les premiers jours de celle-ci avec une probable fonction lutéotrope en collaboration avec l'hormone placentaire lactogène (Ho Yuen, B. 1980).

Par ailleurs elle participerait à la stimulation intercellulaire des cellules β des îlots pancréatiques (Michaels, RL. 1987) maternels et foetaux.

7. Le glucagon.

Dans les dernières semaines de la grossesse il ne semble pas avoir d'effets diabétogènes. En effet, les taux sont normaux et s'abaissent plus après une charge glucosée qu'en temps normale (Perlemuter, L. 1995).

Tableau n°2 : Augmentation séquentielle et risque diabétogène des hormones pendant la grossesse d'après Jovanovic-Peterson L. Alternative à l'isulinothérapie : régime et exercice en Journées de diabétologie de l'Hôtel-Dieu 1997.

HORMONE	Début de l'élévation (jours)	Pics d'élévation (semaines)	Estimation relative du risque diabétogène sur une échelle de 1(faible) à 5 (fort)
Oestrogènes	32	26	1
Prolactine	36	10	2
Somatomammotropine Chorionique humaine	45	26*	3
Cortisol	50	26*	5
Progestérone	65	32 #	4

* Moment optimal pour dépister le diabète gestationnel

Moment optimal pour dépister le diabète gestationnel chez des femmes au dépistage négatif à la 26^{ème} semaine

C. Insulino-résistance périphérique.

Ainsi chez la femme l'insulino-sensibilité diminue de façon physiologique au cours de la grossesse pour atteindre 45 à 70 % en fin de 3^{ème} trimestre. Plusieurs facteurs tels que : l'obésité, l'âge, la distribution corporelle des graisses, les habitudes alimentaires et l'exercice physique influencent l'importance de cette diminution (Cousins, L. 1991). Cette dernière est bénéfique pour le bébé car elle permet une redistribution des métabolites vers le fœtus en croissance. Les besoins accrus de ce dernier sont également satisfaits par le contrôle fœtal des nutriments sous l'influence des messagers hormonaux propres.

Ainsi chez la mère, l'homéostasie glucidique est maintenue grâce à une interaction délicate des hormones visant à augmenter le stockage des graisses possible grâce à une moindre insulino-résistance au niveau adipocytaire (Kuh, C. 1998) et un hyperinsulinisme fonctionnel.

Néanmoins durant la grossesse, plusieurs facteurs accentuent l'insulino-résistance :

→ Des modifications hormonales maternelles avec, l'élévation de la prolactine, du cortisol libre et la synthèse croissante par le placenta de l'hormone lactogène, analogue structural de l'hormone de croissance; empêchent l'action normale de l'insuline au niveau des tissus adipeux et du muscle, entraînant une tendance à l'hyperglycémie maternelle malgré une augmentation de la sécrétion endogène d'insuline (Thomas-Desrousseaux, P. 1999).

→ Un dysfonctionnement au niveau post-récepteur adipocytaire de l'insuline a été évoqué. Ainsi alors que la liaison insuline-récepteur paraît normale la captation du glucose serait diminuée.

Un défaut de la protéine de transport du glucose telle que la GLUT IV est suggéré au cours du diabète gestationnel par certains auteurs.(Kuhl-C, 1998).

En résumé, les modifications métaboliques et hormonales provoquées par la grossesse conduisent physiologiquement à une situation diabétogène, surtout en fin de grossesse car c'est à cette période qu'il y a une élévation des hormones à forte action diabétogène donc les besoins en insuline augmentent alors qu'il existe une insulino-résistance ; de plus l'insuline est dégradée par le placenta dont elle ne franchit pas la barrière (Grimaldi, A. 1993). De ce fait la moindre variation du système de régulation de la glycémie maternelle conduit à un état pathologique et notamment à un diabète ou une hyperglycémie modérée.

IV. Physiopathologie du diabète gestationnel.

Afin de privilégier l'alimentation fœtale des modifications métaboliques vont donc intervenir au cours de la grossesse, comprenant un hyperinsulinisme et une insulino-résistance qui devient particulièrement sévère au 3^{ème} trimestre de la grossesse, comme l'indique le précédent paragraphe. Chez certaines femmes, l'insulino-résistance peut préexister à la conception mais être passée inaperçue car asymptomatique.

Cette résistance entraîne une augmentation progressive des besoins en insuline auquel doit subvenir le pancréas pour maintenir une tolérance glucidique normale. Ainsi, une sécrétion d'insuline inadaptée au niveau d'insulino-résistance va se traduire par une intolérance au glucose voire un diabète gestationnel (Fenichel-P, 1999).

Dans la littérature des études confirment que ce mécanisme est amplifié chez les femmes ayant un diabète gestationnel :

-Etude de Clark en 1997 (Clark, CM. 1997) qui a réalisé une évaluation comparative dans un groupe de 127 femmes enceintes sans diabète gestationnel et un groupe de 52 femmes enceintes avec diabète gestationnel, de l'évolution des taux d'insuline, peptide C, triglycérides, à jeun et 2 heures après une hyperglycémie provoquée par voie orale (HPGO) à 100g, ainsi que des taux d'acides gras libres et de β -hydroxybutyrate à jeun.

L'analyse de l'ensemble des marqueurs d'insulino-résistance montre une augmentation chez les femmes avec diabète gestationnel y compris avec l'ajustement de l'indice de masse corporelle par rapport au groupe témoin.

-Etude de Kautzky-Willer en 1997 (Kautzky-Willer, A. 1997): a comparé la diminution de l'insulino-sensibilité dans 2 groupes de femmes enceintes : un groupe de poids normal avec diabète gestationnel et un groupe de poids normal sans diabète gestationnel, par rapport à un groupe de femmes de référence de poids normal.

Les résultats confirment une diminution de 88 % dans le premier groupe par rapport aux témoins, contre seulement 66 % dans le deuxième groupe.

Sur le plan hormonal, il apparaît que lors de la réalisation d'une charge glucosée la réponse insulinique des femmes ayant un diabète gestationnel est d'une part retardée avec un pic insulinique émoussé et est d'autre part diminuée quantitativement. De même, la réponse insulinique au repas est diminuée. Par ailleurs, le taux de pro-insuline clivée s'élève à jeun et à 120 minutes (Lassandre, S. 2001).

Le diabète gestationnel pourrait être résumé à une incapacité d'adaptation des sécrétions d'insuline de la femme enceinte face à une insulino-résistance majorée.

Cette inadaptation est révélée lors de l'augmentation physiologique d'hormones maternelles "diabétogènes" dites de "contre régulation glycémique" dont le rôle est d'augmenter la distribution des substrats énergétiques vers le fœtus. Cette élévation hormonale se fait essentiellement entre 24 et 28 semaines d'aménorrhée. Ainsi cette période gestationnelle constitue le moment idéal pour le dépistage du diabète gestationnel.

Rappelons que l'effet de ces hormones peut être accentué par des facteurs tels que l'obésité ou l'inactivité physique qui aggravent l'insulino-résistance.

A côté des mécanismes hormonaux, des études laissent entrevoir le rôle de facteurs cellulaires dans la pathogénie du diabète gestationnel.

La cytokine TNF-alpha (Tumour Necrosis Factor-alpha) pourrait être impliquée. Son rôle est reconnu dans celle du diabète de type 2 mais les données concernant le diabète gestationnel sont limitées. Cependant les similitudes concernant ces deux pathologies ont amené certains auteurs à rechercher un lien entre le TNF-alpha et le diabète gestationnel.

Une étude australienne (Coughlan, MT. 2001) a examiné les effets du glucose exogène à une concentration normale (5mmol/l) et importante (15 et 25 mmol/l) sur la libération du TNF-alpha à partir du placenta et du tissu adipeux obtenus chez des femmes enceintes "témoins" et d'autres atteintes de diabète gestationnel. Soumis à une concentration élevée de glucose, les tissus de femmes atteintes de diabète gestationnel libèrent une quantité significativement plus élevée de TNF-alpha que lorsqu'ils sont soumis à une quantité de glucose normale de 5 mmol/l. Alors que dans la population normale on n'observe aucune différence de libération de cette cytokine entre les deux concentrations de glucose. Le TNF-alpha étant impliqué dans la régulation du glucose, du métabolisme lipidique et de l'insulino-résistance ces dernières données appuient l'hypothèse que cette cytokine pourrait être impliquée dans la pathogénie du diabète gestationnel et/ou dans sa progression.

Par ailleurs, il faut noter qu'il existe de nombreuses similitudes au niveau physiopathologie ainsi qu'au niveau des facteurs de risque entre le diabète gestationnel et le diabète de type 2. Le diabète gestationnel pourrait traduire une prédisposition au diabète, le plus souvent de type 2 bien qu'un diabète de type 1 soit également possible (Lassandre, S. 2001).

V. Conséquences du diabète gestationnel : intérêt du dépistage.

Le diabète gestationnel est associé à un ensemble de complications ou pathologies qui peuvent être envisagées à court comme à long terme chez l'enfant et chez la mère.

A. Conséquences à court terme.

1. Chez l'enfant.

-Prématurité et mort fœtale.

Les grossesses compliquées d'un diabète sucré font souvent l'objet d'une naissance prématurée voire d'une mort fœtale. La cause de cet excès de prématurité reste mal connue, mais plusieurs facteurs peuvent y concourir :

► Le diabète maternel peut engendrer des altérations du relargage de l'oxygène par les globules rouges et des perturbations du flux sanguin placentaire entraînant une hypoxie intra-utérine chronique.

► En cas d'acido-cétose, il se produit une déshydratation qui entraîne une hypovolémie et une hypotension qui accentue les troubles de la vascularisation foeto-placentaire.

► Les troubles du métabolisme glucidique chez le fœtus peuvent également contribuer à l'hypoxie intra-utérine. L'hyperinsulinisme fœtal entraîne une augmentation du métabolisme et une augmentation de la consommation d'oxygène qui réduit le flux sanguin placentaire et l'oxygénation fœtale.

Il existe une corrélation entre le déséquilibre glycémique (hyperglycémie) et la fréquence des avortements spontanés et les morts fœtales. La mortalité in utero est de l'ordre de 1 à 2% dans les centres spécialisés (Lefebvre, P. 1999).

Ce risque de mortalité périnatale est devenu très faible du fait de la prise en charge systématique mais ceci ne doit pas faire oublier qu'il était multiplié par 4 voire 8 en cas de diabète gestationnel négligé (Duron, F. 2000).

-Les malformations congénitales.

Leur survenue dépend du moment de l'apparition du diabète au cours de la grossesse.

Elles sont corrélées à l'effet tératogène des désordres métaboliques dominés par l'hyperglycémie maternelle présente lors des huit premières semaines de la grossesse lors de l'organogenèse (Lassmann-Vague, V. 1997). Elles ne concernent donc normalement pas le diabète gestationnel qui apparaît en fin de grossesse. En cas de présence de malformations le diabète découvert au moment du diagnostic du diabète gestationnel doit alors être un diabète préexistant à la gestation.

-La macrosomie fœtale.

Le risque majeur pour le fœtus reste la macrosomie, ce dernier est multiplié par 2 en cas de diabète gestationnel (Fenichel, P. 1999).

Une macrosomie est définie comme un poids de naissance excessif supérieur à 4 ou 4.5kg ou pour d'autres auteurs, supérieur au 90^{ème} percentile par rapport à des courbes établies à partir d'une population de référence (cf Fiche de biométrie fœtale p.40). Selon ces critères, la macrosomie est observée dans 50 % des grossesses avec diabète gestationnel. La macrosomie est 10 fois plus fréquente chez les patientes diabétiques que dans une population non diabétique (Lefebvre, P. 1999).

Lors du dernier trimestre de la grossesse, correspondant à la phase de prolifération cellulaire fœtale, l'hyperglycémie maternelle entraîne une hyperglycémie fœtale. Cette dernière entraîne à son tour un hyperinsulinisme fœtal responsable d'un anabolisme exagéré, la macrosomie se développe alors au dépend des tissus insulino-dépendants (Grimaldi, A. 1993). On observe alors une hypertrophie du pannicule adipeux, une splanchnomégalie du foie, du cœur, des surrénales alors que le développement cérébral est de poids normal (Tchobroutsky, C. 1998). Il se produit en plus une accumulation de glycogène et de triglycérides.

L'excès de transport d'acides aminés et d'acides gras libres de la mère vers le fœtus aggrave l'hyperinsulinisme et intervient dans la pathogénie de la macrosomie (Grimaldi, A. 1993).

Beaucoup d'études s'accordent sur le risque persistant de macrosomie, même chez les femmes traitées, qui avoisine 30 % (Tchobroutsky, C. 1998 ; Duron, F. 2000) comme chez les femmes atteintes de diabète préexistant à la grossesse.

La macrosomie persisterait chez les femmes dont le diabète est contrôlé. Elle serait sans relation avec la moyenne des glycémies durant le 3^{ème} trimestre de la grossesse (Lefebvre, P. 1999 ; Duron, F. 2000).

La macrosomie n'est pas uniquement due à l'hyperglycémie maternelle et l'hyperinsulinisme fœtal. Des transferts de molécules non glucosées : acides aminés et lipides interviennent également (Duron, F. 2000).

D'autres facteurs interviennent tels que : l'âge maternel, le poids maternel avant la grossesse, le gain de poids pendant la grossesse et la multiparité (Fenichel, P. 1999).

La macrosomie est à l'origine de difficultés obstétricales dont la plus grave est la dystocie des épaules (difficulté d'extraction des épaules alors que la tête est déjà sortie), qui peut entraîner une paralysie du plexus brachial, transitoire ou définitive. Mais aussi elle peut être à l'origine d'une asphyxie, d'un état de mal convulsif néonatal, de mort ou de séquelles neurologiques (Lefebvre, P. 1999).

Une étude publiée en décembre 2001 (Oral, E. 2001) démontre bien que toutes ces complications obstétricales apparaissent avec une fréquence plus importante parmi les grossesses compliquées de macrosomie fœtale.

Il reste donc nécessaire, malgré la normalisation de la glycémie, de surveiller le développement du fœtus pour proposer une extraction plus précoce afin de diminuer au maximum les complications obstétricales.

-L'hydramnios.

C'est une abondance anormale du liquide amniotique (supérieure à 1kg) (Garnier, M. 2000), le plus souvent associé à la macrosomie.

Il pose le problème de son diagnostic différentiel avec d'autres causes. Il peut être induit par des malformations.

L'hydramnios peut gêner le bon déroulement de l'accouchement avec un défaut d'accommodation et/ou une procidence du cordon (Thomas-Desrousseaux, P. 1999).

-Le syndrome de détresse respiratoire.

Ce syndrome est observé chez les nouveaux-nés de mères diabétiques, en particulier lorsqu'il s'agit d'accouchements prématurés et il est retrouvé dans de diabète gestationnel.

Il existe un retard de maturation du surfactant pulmonaire, des troubles de la résorption pulmonaire pouvant entraîner des maladies des membranes hyalines, voire une trachypnée transitoire (Tchobroutsky, C. 1998 ; Lefebvre, P. 1999).

Les mécanismes précis par lesquels un diabète maternel peut affecter le développement pulmonaire restent encore mal connus, mais des expérimentations animales révèlent un rôle possible de l'hyperglycémie et de l'hyperinsulinisme sur la biosynthèse du surfactant. Lorsque le contrôle glycémique maternel est satisfaisant, ce risque est diminué et n'est pas plus élevé que dans la population normale (Lefebvre-P, 1999).

L'accouchement à terme permet d'éviter ce syndrome, la fréquence de ce dernier plus importante par le passé était expliquée par les accouchements prématurés provoqués afin d'éviter les difficultés obstétricales liées à la macrosomie et les morts in utero.

Actuellement, les détresses respiratoires les plus fréquentes sont transitoires (24 à 48 heures) et liées à un retard de résorption du liquide intrapulmonaire (Tchobroutsky, C. 1998).

-L'hypoglycémie néonatale.

Elle se définit comme une glycémie inférieure à 0.30g/l à terme et inférieure à 0.20g/l chez les prématurés.

Cette hypoglycémie survient dans les 24-48 premières heures suivant l'accouchement (Thomas-Desrousseaux, P. 1999).

Le degré de cette hypoglycémie dépend au moins de deux facteurs :

- ▶ le contrôle glycémique maternel durant la dernière partie de la grossesse,

- ▶ le contrôle glycémique lors du travail et de la délivrance.

Un mauvais contrôle glycémique maternel entraîne une hyperplasie des cellules β du pancréas foetal, conduisant à un hyperinsulinisme foetal.

Cette hypoglycémie est souvent asymptomatique, c'est pourquoi un dépistage systématique doit être réalisé afin d'éviter les éventuelles conséquences telles qu'un retard de croissance neurologique.

L'allaitement maternel surveillé peut être une possibilité de traitement dans les cas asymptomatiques cependant, les hypoglycémies néonatales devraient toujours être traitées par une perfusion de dextrose. La posologie utilisée est d'environ 12 mg/ kg/ m (Narayan, S. 2001).

C'est une conséquence fréquente des grossesses compliquées de diabète gestationnel, mais qui n'est que transitoire. Elle nécessite cependant une prise en charge systématique du nouveau-né dans un centre de néo-natalogie (Lefebvre, P. 1999).

-La souffrance fœtale.

Le fœtus peut être soumis à deux types de souffrance:

► des désordres métaboliques avec hyperglycémie, cétose voire acido-cétose,

► une toxémie gravidique qui représente la principale cause de souffrance fœtale chronique. Dont l'incidence est grande en cours de diabète.

Elle peut être à l'origine d'une hypotrophie fœtale et si elle est trop aiguë, peut conduire à une extraction prématurée (Lassmann-Vague, V. 1996).

-Divers autres troubles néonataux.

► Une hypoxie chronique, due à l'hyperglycémie et l'hyperinsulinisme fœtal, entraîne une production excessive d'érythropoïétine, provoquant à son tour une polyglobulie (hématocrite > 65 à 70 %) et une hyberbilirubinémie (taux de bilirubine > 120mg/l) (Grimaldi, A. 1993). Le traitement de l'ictère reste symptomatique (photothérapie), l'indication d'une exsanguino-transfusion exceptionnelle (Lefebvre, P. 1999).

Cette polyglobulie entraîne une hyperviscosité qui peut être aussi à l'origine d'une détresse respiratoire voire (exceptionnellement) d'une thrombose rénale (Tchobroutsky, C. 1998).

► Une hypocalcémie néo-natale (calcémie < 80mg/l à terme et < 70mg/l chez les prématurés) peut survenir. Elle semble en rapport avec un déficit de l'augmentation de la sécrétion de la parathormone (PTH) après la naissance en rapport possible avec une hypomagnésie maternelle.

Cette hypocalcémie peut également induire des détresses respiratoires ou des convulsions. Ceci implique donc la nécessité de son dépistage et d'une prise en charge avant l'apparition des signes cliniques.

Il a d'autre part été observé parfois des hypomagnésies fœtales (Tchobroutsky, C. 1998 ; Lefebvre, P. 1999 ; Thomas-Desrousseaux, P. 1999).

► Une myocardiopathie hypertrophique transitoire.

Elle peut être dépistée par échographie dès son apparition in utero.

Elle est le plus souvent asymptomatique à la naissance, mais peut quelque fois être à l'origine d'une tachypnée par cyanose et d'une cardiomégalie radiographique. Très rarement, elle entraîne une insuffisance respiratoire.

Les signes cliniques régressent de toute façon en quelques semaines et les signes échographiques en quelques mois (Tchobroutsky, C. 1998 ; Thomas-Desrousseaux, P. 1999).

La fréquence de ces accidents est estimée de façon variable dans le cadre du diabète gestationnel selon les études, pour certaines très faible, voire significativement non différente de celle existante dans une population d'enfants "témoins", lorsque les mères ont été surveillées et traitées pendant la grossesse ; pour d'autres plus importante, même chez les femmes correctement prises en charge.

Dans une étude menée en France en 1991 (Duron, F. 2000) les fréquences sont rapportées :

- les hypoglycémies ont touchées 25 % des nouveau-nés,
- les ictères : 13 %,
- les détresses respiratoires prolongées : 3 %,
- les cardiomyopathies : 0.006 %,
- la macrosomie : 30 % (femmes traitées ou dont le diabète préexistait à

la grossesse).

2. Chez la mère.

La mère dont le diabète vient d'être découvert, qui est indemne de complications dégénératives et dont le trouble glycémique est traité, est relativement peu exposée dans l'immédiat. S'il s'agit d'un diabète préexistant, découvert au moment de la grossesse les conséquences peuvent être plus importantes.

Certaines complications demeurent tout de même plus fréquentes chez les femmes atteintes de diabète gestationnel.

-L'hypertension artérielle gravidique ou toxémie gravidique.

Elle est plus souvent rencontrée dans les groupes avec diabète gestationnel que dans les groupes "témoins": 15 à 20 % versus 5 à 10 % selon les auteurs.

Elle est 2 fois plus fréquente chez la femme diabétique, en particulier lorsqu'il existe une microangiopathie et/ ou une surcharge pondérale.

L'hypertension artérielle n'est pas la cause de l'insuffisance placentaire mais le plus souvent elle est secondaire ou associée à cette insuffisance. Il est donc indispensable d'améliorer le débit sanguin placentaire. L'hyperglycémie modérée a donc également un rôle comme facteur de risque de prééclampsie (Fenichel, P. 1999).

-La césarienne.

Il existe une augmentation significative du risque de césarienne chez les femmes présentant une diabète gestationnel par rapport aux femmes témoins : 19 % versus 10 %.

Deux facteurs de risque indépendants ont été identifiés : la macrosomie fœtale et l'hypertension artérielle gravidique.

Cependant il n'est pas complètement exclu que cette prévalence accrue soit liée au diagnostic porté plutôt qu'au désordre lui-même. En effet, la césarienne évite les risques de traumatismes obstétricaux dus à la macrosomie : dystocie des épaules, fracture de la clavicule, paralysie du plexus brachial (Fenichel, P. 1999).

-Les infections urinaires.

Elles sont plus fréquentes au cours de la grossesse diabétique. Lorsqu'elles sont patentes, elles prédisposent à la cétose et à l'acidocétose, qui sont graves pour la mère et peuvent entraîner la mort du fœtus in utero.

Les bactériuries asymptomatiques doivent être recherchées et traitées tous les mois systématiquement (Tchobroutsky, C. 1998).

-Les avortements spontanés.

Ils pourraient être plus fréquents lors des grossesses mal équilibrées. Les causes en sont le plus souvent des malformations létales (Lassmann-Vague, V. 1996).

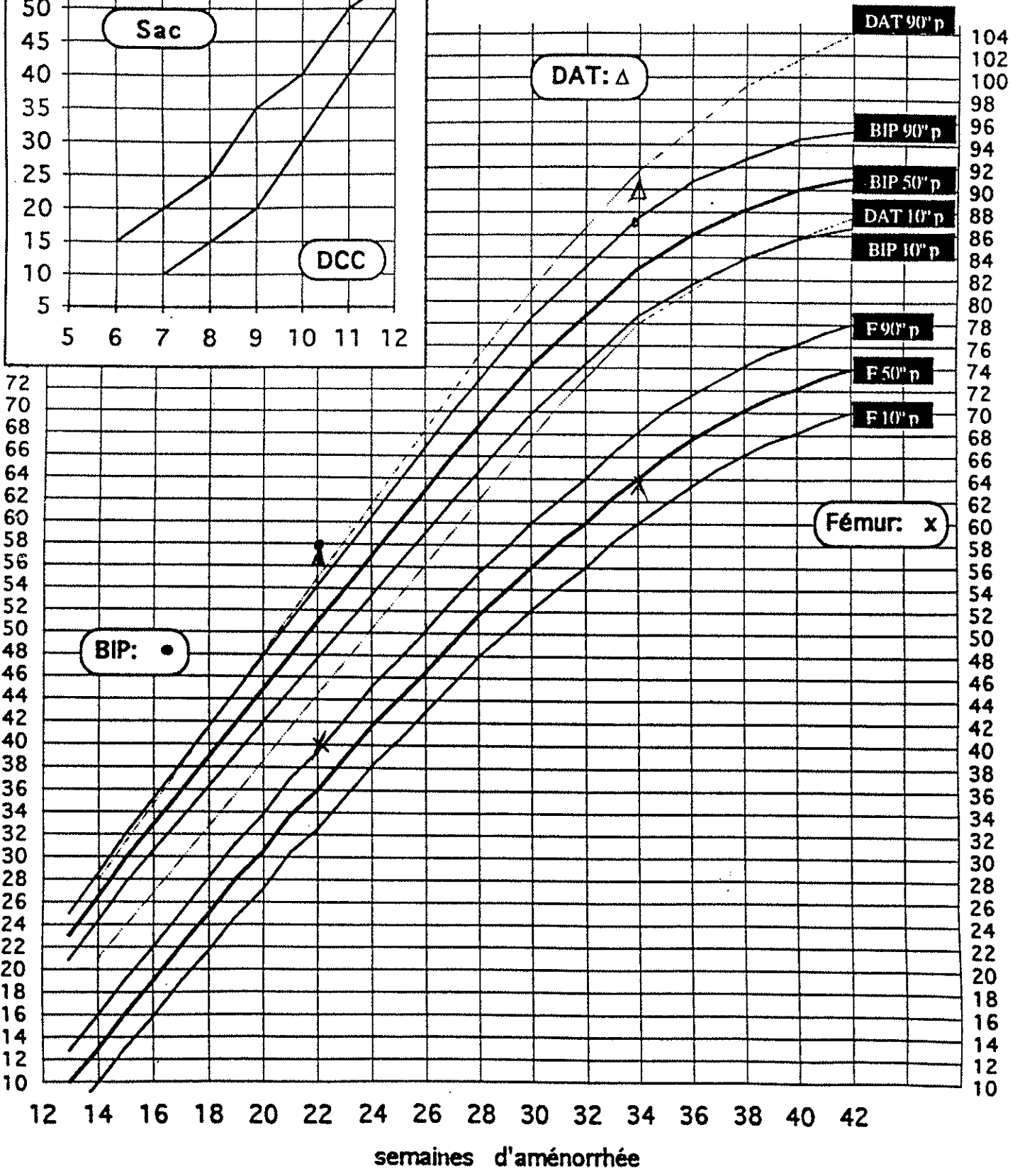
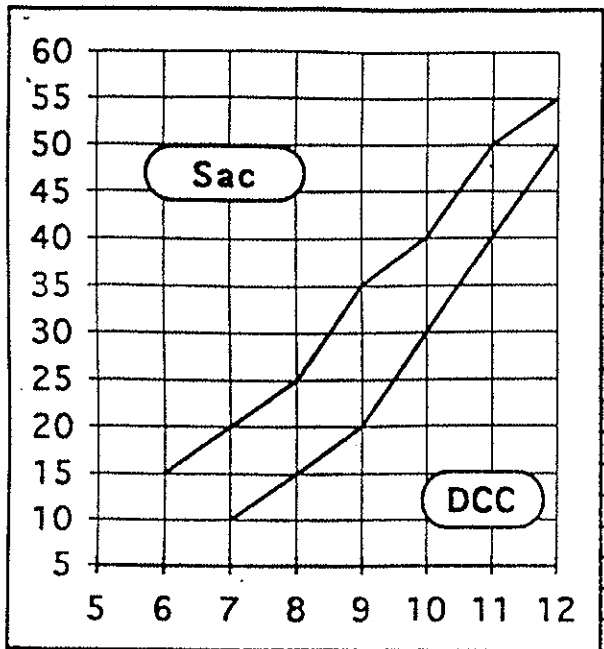
-Les accouchements prématurés.

Les infections urinaires (qui peuvent se transformer en pyélonéphrites) et l'hydramnios favorisent la survenue de menaces d'accouchements prématurés (Lassmann-Vague, V. 1996).

-Les troubles métaboliques.

Les besoins en insuline chutent brutalement (de l'ordre de 30 %) au moment de l'accouchement, exposant au risque d'hypoglycémie maternelle (Lassmann-Vague-V, 1996).

FICHE DE BIOMETRIE FETALE



B. Conséquences à long terme.

1. Chez l'enfant.

Des études épidémiologiques et des données expérimentales suggèrent que la détérioration de l'environnement métabolique fœtal consécutif au diabète maternel pourrait être à l'origine de troubles de la tolérance au glucose, voire d'un diabète, et/ou d'une obésité, survenant dans l'enfance ou à l'âge adulte.

-Le diabète.

Le risque de développer un diabète dans les 30 premières années de la vie est de l'ordre de 1 % soit 5 à 10 fois plus qu'un enfant de mère non diabétique. Si le père et la mère sont atteints d'un diabète de type 1, le risque pour l'enfant est de 25 % (Tchobroutsky, C. 1998).

Des études prospectives réalisées chez les Indiens Pima fournissent les arguments les plus convaincants. Il existe une relation très nette entre la prévalence du diabète dans la descendance et le statut glycémique maternel pendant la grossesse (Fenichel, P. 1999).

Ainsi, chez les Indiens Pima, lorsque la mère a eu un diabète gestationnel, alors que le père n'est pas diabétique, 37 % des enfants nés de cette grossesse sont atteints de diabète ou d'intolérance au glucose entre 20 et 24 ans. Ce chiffre tombe à 5 % lorsque le père est seul diabétique et 8.6 % lorsque la mère a développé son diabète après la grossesse (Duron, F. 2000).

En France, une étude récente sur la transmission du diabète a montré que les diabétiques de type 2 avaient dans 66 % des cas un apparenté diabétique au moins et que les mères étaient impliquées 2 fois plus souvent que les pères. De plus, plus de cas de diabète étaient retrouvés dans les familles du côté maternel que du côté paternel et à la génération suivante les femmes avaient plus d'enfants diabétiques que les hommes (Duron, F. 2000).

C'est également ce que montre une étude (Harder, T. 2000) menée sur un large échantillon multiethnique et qui appuie l'hypothèse que le diabète de type 2 est transmis de façon prédominante par la mère.

Un environnement intra-utérin diabétique pourrait donc être un mécanisme responsable de transmission maternelle prédominante.

Dans une étude menée en Allemagne dans la clinique d'obstétrique et gynécologie de Berlin, l'histoire de la famille du point de vue diabétique (diabète de type 1 et 2) de 106 patientes (de moyenne d'âge de 27 ans) ayant un diabète gestationnel a été évaluée (Harder-T, 2000).

Lors de leur première visite toutes les patientes ont subi un interrogatoire afin de savoir si elles avaient des parents diabétiques et de quel type de diabète ils étaient atteints. Si la réponse était positive, le type de diabète était vérifié en demandant l'âge de l'instauration de leur traitement et quel était ce dernier (insuline ou traitement oral). En cas de doute sur le type du diabète, les patientes n'étaient pas admises dans l'étude.

Parmi les patientes avec un diabète gestationnel, la prévalence de diabète était plus importante du côté maternel (20.7 %) que paternel (9.4 %). D'autre part, la prévalence des diabètes de type 2 était bien plus importante chez les mères (17.8 %) que chez les pères (7.9%) des femmes avec diabète gestationnel après exclusion des cas pour lesquels la classification était incertaine. Pour les diabètes de type 1, il n'y avait pas de différence significative entre le côté paternel (1 %) et maternel (1 %) (Harder, T. 2000).

Ainsi parmi les explications possibles à cette transmission maternelle préférentielle du diabète retenons une hypothèse génétique : celle de la transmission d'ADN mitochondrial, qui se transmet exclusivement de mère à fœtus avec mutation de cet ADN (Duron, F. 2000).

Toutes les données paraissent donc être en faveur de l'hypothèse selon laquelle l'environnement intra-utérin et en particulier l'environnement diabétique favorise la transmission à l'enfant d'un diabète de type 2.

Ces facteurs environnementaux ne sont pas encore bien identifiés, ils peuvent être une activation du turn over des acides aminés ou une perturbation de la stimulation nerveuse de la sécrétion d'insuline (Duron, F. 2000).

Ce risque peut néanmoins être prévenu par un dépistage strict du diabète gestationnel.

-L'obésité.

Ces enfants de mères atteintes de diabète gestationnel sont également exposés à l'obésité. Leur poids est normal durant les premières années mais vers l'âge de 8 ans la moitié des enfants ont un poids supérieur au 90^{ème} percentile.

Chez les Indiens Pima, à partir de la cinquième année, le poids de l'enfant se situe entre 120 et 150 % du poids idéal en fonction de la sévérité du diabète gestationnel, et cela persiste après ajustement de l'obésité maternelle (Duron, F. 2000).

Une étude publiée en Août 1999 (Vohr, Br. 1999) avait pour objectif d'évaluer les effets au long terme des facteurs prénataux maternels, incluant le diabète gestationnel, les adiposités et le poids gagné au cours de la grossesse sur l'obésité des enfants de 4 à 7 ans.

Les données obtenues à 4, 5, 6 et 7 ans confirment que les enfants dont le poids est trop important par rapport à leur âge gestationnel et dont la mère est atteinte de diabète gestationnel ont plus de chance de développer une obésité avec plus de plis cutanés, leur indice de masse corporelle (IMC) étant plus important comparé à celui d'enfants normosomiques de femmes atteintes de diabète gestationnel ou d'enfants du groupe de référence. Ceci augmente avec l'âge.

A 7 ans, 38 % des enfants de poids supérieur à leur âge gestationnel de mères atteintes avaient un IMC supérieur de 90 % par rapport à : 6 % des enfants normosomiques de mères atteintes, 14 % des enfants macrosomiques de mères non atteintes et 20 % des enfants normosomiques de mères non atteintes.

Toutes les mesures : poids, tour de poitrine, tour de bras, mesures de corpulence (plis abdominaux, subscapulaires, plis cutanés) sont plus importantes dans le premier groupe que dans les 3 autres.

Il y aurait 3 périodes critiques pour le développement de l'obésité chez les enfants :

- la gestation et la jeune enfance,
- un rebond vers 5-7 ans,
- l'adolescence.

Des altérations nutritionnelles survenant au moment de ces périodes clés peuvent être à l'origine d'altérations physiologiques permanentes, plaçant l'enfant dans une situation à risque de développer une obésité à l'âge adulte (Vohr, Br. 1999).

Cette étude conclut d'autre part que la surcharge pondérale, pendant la grossesse compliquée d'un diabète gestationnel, crée un environnement intra-utérin contribuant non seulement à une macrosomie néonatale mais aussi à un surpoids dès l'âge de 1 ans, indépendamment du poids de naissance.

Plusieurs études sur la croissance d'enfants de mère ayant eu un diabète gestationnel ont révélé une obésité croissante des enfants, qu'il soient à la naissance macrosomiques ou non, ceci suggère bien que le risque est le diabète gestationnel et non le poids de naissance.

Dans une étude menée en Allemagne dans la clinique d'obstétrique et gynécologie de Berlin, l'histoire de la famille du point de vue diabétique (diabète de type 1 et 2) de 106 patientes (de moyenne d'âge de 27 ans) ayant un diabète gestationnel a été évaluée (Harder-T, 2000).

Lors de leur première visite toutes les patientes ont subi un interrogatoire afin de savoir si elles avaient des parents diabétiques et de quel type de diabète ils étaient atteints. Si la réponse était positive, le type de diabète était vérifié en demandant l'âge de l'instauration de leur traitement et quel était ce dernier (insuline ou traitement oral). En cas de doute sur le type du diabète, les patientes n'étaient pas admises dans l'étude.

Parmi les patientes avec un diabète gestationnel, la prévalence de diabète était plus importante du côté maternel (20.7 %) que paternel (9.4 %). D'autre part, la prévalence des diabètes de type 2 était bien plus importante chez les mères (17.8 %) que chez les pères (7.9%) des femmes avec diabète gestationnel après exclusion des cas pour lesquels la classification était incertaine. Pour les diabètes de type 1, il n'y avait pas de différence significative entre le côté paternel (1 %) et maternel (1 %) (Harder, T. 2000).

Ainsi parmi les explications possibles à cette transmission maternelle préférentielle du diabète retenons une hypothèse génétique : celle de la transmission d'ADN mitochondrial, qui se transmet exclusivement de mère à fœtus avec mutation de cet ADN (Duron, F. 2000).

Toutes les données paraissent donc être en faveur de l'hypothèse selon laquelle l'environnement intra-utérin et en particulier l'environnement diabétique favorise la transmission à l'enfant d'un diabète de type 2.

Ces facteurs environnementaux ne sont pas encore bien identifiés, ils peuvent être une activation du turn over des acides aminés ou une perturbation de la stimulation nerveuse de la sécrétion d'insuline (Duron, F. 2000).

Ce risque peut néanmoins être prévenu par un dépistage strict du diabète gestationnel.

-L'obésité.

Ces enfants de mères atteintes de diabète gestationnel sont également exposés à l'obésité. Leur poids est normal durant les premières années mais vers l'âge de 8 ans la moitié des enfants ont un poids supérieur au 90^{ème} percentile.

Chez les Indiens Pima, à partir de la cinquième année, le poids de l'enfant se situe entre 120 et 150 % du poids idéal en fonction de la sévérité du diabète gestationnel, et cela persiste après ajustement de l'obésité maternelle (Duron, F. 2000).

Une étude publiée en Août 1999 (Vohr, Br. 1999) avait pour objectif d'évaluer les effets au long terme des facteurs prénataux maternels, incluant le diabète gestationnel, les adiposités et le poids gagné au cours de la grossesse sur l'obésité des enfants de 4 à 7 ans.

Les données obtenues à 4, 5, 6 et 7 ans confirment que les enfants dont le poids est trop important par rapport à leur âge gestationnel et dont la mère est atteinte de diabète gestationnel ont plus de chance de développer une obésité avec plus de plis cutanés, leur indice de masse corporelle (IMC) étant plus important comparé à celui d'enfants normosomiques de femmes atteintes de diabète gestationnel ou d'enfants du groupe de référence. Ceci augmente avec l'âge.

A 7 ans, 38 % des enfants de poids supérieur à leur âge gestationnel de mères atteintes avaient un IMC supérieur de 90 % par rapport à : 6 % des enfants normosomiques de mères atteintes, 14 % des enfants macrosomiques de mères non atteintes et 20 % des enfants normosomiques de mères non atteintes.

Toutes les mesures : poids, tour de poitrine, tour de bras, mesures de corpulence (plis abdominaux, subscapulaires, plis cutanés) sont plus importantes dans le premier groupe que dans les 3 autres.

Il y aurait 3 périodes critiques pour le développement de l'obésité chez les enfants :

- la gestation et la jeune enfance,
- un rebond vers 5-7 ans,
- l'adolescence.

Des altérations nutritionnelles survenant au moment de ces périodes clés peuvent être à l'origine d'altérations physiologiques permanentes, plaçant l'enfant dans une situation à risque de développer une obésité à l'âge adulte (Vohr, Br. 1999).

Cette étude conclut d'autre part que la surcharge pondérale, pendant la grossesse compliquée d'un diabète gestationnel, crée un environnement intra-utérin contribuant non seulement à une macrosomie néonatale mais aussi à un surpoids dès l'âge de 1 ans, indépendamment du poids de naissance.

Plusieurs études sur la croissance d'enfants de mère ayant eu un diabète gestationnel ont révélé une obésité croissante des enfants, qu'il soient à la naissance macrosomiques ou non, ceci suggère bien que le risque est le diabète gestationnel et non le poids de naissance.

Une autre étude publiée en 1997 (Vohr, Br. 1997) a exploré le développement d'une surcharge pondérale chez les enfants macrosomiques et normosomiques de mères avec un diabète gestationnel, ceci entre la naissance et l'âge de 1 ans.

Cette étude prospective a été réalisée sur 192 enfants :

- 47 enfants macrosomiques de mères atteintes,
- 47 enfants normosomiques de mères atteintes,
- 55 enfants macrosomiques de mères non atteintes,
- 44 enfants normosomiques de mères non atteintes.

Les résultats ont tenu compte des effets indépendants des divers facteurs maternels et de l'enfant qui pourraient intervenir sur une année sur la prise de poids de l'enfant.

Ces résultats sont concordants avec la précédente étude où les enfants macrosomiques de mère ayant un diabète gestationnel avaient un IMC supérieur à tous les autres groupes, ainsi que leur tour de taille et leurs plis abdominaux.

Le surpoids de naissance persiste à l'âge de un an et il a été démontré que les facteurs maternels tels que la présence d'un surpoids et l'environnement de l'approvisionnement intra-utérin influencent la présence ainsi que la distribution des adiposités des enfants que leur mère soit atteinte ou non d'un diabète (Vohr, Br. 1997).

Les enfants dont les mères ont développé un diabète gestationnel ont un risque plus important de développer une obésité et ce risque se trouve majoré si ces enfants sont macrosomiques à la naissance.

Un certain nombre de recherches ont montré que l'obésité est associée à l'hypertension artérielle, laquelle augmente le risque de maladies cardiovasculaires (Vohr, Br. 1999).

Le contrôle strict du diabète, ramenant les taux de glucose à la normale permettrait de diminuer ce risque d'obésité ainsi que les complications qui en découlent ; ouvrant le rôle du dépistage dans une perspective de prévention.

2. Chez la mère.

Le risque majeur encouru par les femmes ayant eu un diabète gestationnel est de développer un diabète patent, le plus souvent de type 2, dans les dix années suivant l'accouchement.

En effet bien que la tolérance au glucose se normalise habituellement dès l'accouchement (sauf s'il s'agissait d'un diabète préexistant ou méconnu), de nombreux arguments permettent de penser que le diabète gestationnel constitue en fait la première manifestation d'un diabète de type 2 (Fenichel, P. 1999).

Les femmes ayant eu un diabète gestationnel développent dans 15 à 60 % des cas un diabète de type 2, cette différence de résultats est due à la diversité des groupes étudiés ainsi qu'à la durée du suivi (Fournié, A.1997). Il peut arriver que la grossesse mette à jour un diabète insulino-dépendant lent (Duron, F. 2000).

Selon une étude sur une cohorte de 615 femmes avec diabète gestationnel, 36 % ont présenté un diabète de type 2 dans les 15 ans suivant l'accouchement contre 5.5 % dans le groupe témoin. A 24 ans de suivi, la probabilité qu'elles développent un diabète ou une intolérance au glucose est de 73 % (plus ou moins 2.8 %) (Fenichel, P. 1999).

Plusieurs facteurs de risque entrent en compte quant au développement de ce diabète secondaire et favorisent son apparition.

Retenons le facteur ethnique : il y a une variation selon les populations, le risque est particulièrement élevé au sein des populations latino-américaines : 5 ans après l'accouchement, 47 % des femmes avec diabète gestationnel développeraient un diabète de type 2, et l'incidence passerait à 80 % s'il y avait eu une intolérance au glucose dans le post-partum immédiat. Alors que dans une population caucasienne, 18 % des femmes avec diabète gestationnel, traitées par un régime développent un diabète dans les 2 à 10 ans après la grossesse et 16 % une intolérance au glucose contre 0 et 7 % dans les populations témoins (Fenichel, P. 1999).

Le facteur poids influence largement ce risque, l'obésité maternelle initiale est un facteur prédictif du développement d'un diabète et le risque est augmenté s'il y a persistance de cette surcharge pondérale au cours de la grossesse (Fenichel, P. 1999 ; Duron, F.2000).

D'autre part les femmes ayant des antécédents familiaux de diabète et notamment du côté maternel ont un risque plus élevé de développer un diabète (Duron, F. 2000 ; Harder, T. 2000).

Les femmes présentant une sécrétion insulinaire diminuée lors d'une charge glucosée ou celles ayant en post-partum un rapport pro-insuline / insuline augmenté sont également prédisposées. Cependant, ces derniers examens ne sont pas réalisés en routine (Duron, F. 2000).

Une étude publiée en décembre 2001 sur une population de femmes méditerranéennes a référencé les différents marqueurs prédictifs du développement futur d'un trouble de la tolérance glucidique chez ces femmes. Ces facteurs de risque peuvent être présents avant l'accouchement soit juste après. On retrouve l'indice de masse corporelle antérieur à la grossesse, l'âge gestationnel au moment du diagnostic, le recours à l'insuline lors du traitement, l'obésité et le taux sanguin de glucose une heure après une hyperglycémie provoquée par voie orale (Dalfrà, MG. 2001).

Par ailleurs, la mortalité des femmes ayant des antécédents de diabète gestationnel est plus élevée à 24 ans que celle d'un groupe témoin. Ceci serait dû à un profil cardiovasculaire à risque, avec des taux de cholestérol total, LDL cholestérol, de triglycérides plus élevés que ceux de groupes témoins, ainsi qu'une pression systolique plus élevée (Fenichel, P. 1999).

Les données physiologiques et épidémiologiques indiquent que faire le diagnostic du diabète gestationnel revient à dépister précocement une grande partie des femmes qui développeront à distance un diabète de type 2, pathologie qui touche environ 2 à 3 % des adultes en France et qui peut rester longtemps asymptomatique (Fournié, A. 1997).

Une hyperglycémie provoquée (75g) doit donc être réalisée dans les 3 mois suivant l'accouchement, et ces femmes doivent être surveillées au moins annuellement (Duron, F. 2000).

Un suivi et un traitement du diabète gestationnel, ainsi qu'une surveillance à long terme des mères et des enfants ouvriraient la possibilité d'une prévention précoce du diabète de type 2 et de ses complications.

PARTIE II

I. Dépistage du diabète gestationnel.

Bien qu'il existe une reconnaissance des risques liés au diabète gestationnel, les moyens de dépister cette pathologie ne sont pas consensuels. Afin de réaliser un dépistage efficace du diabète gestationnel il convient de répondre à trois questions :

- chez qui dépister le diabète gestationnel au cours de la grossesse ?
- quand le dépister ?
- comment le dépister ?

A. Facteurs de risque.

Le test diagnostique qu'est l'hyperglycémie provoquée par voie orale (HPGO), étant une épreuve lourde, n'est pas systématiquement fait à toutes les femmes enceintes. Souvent les femmes auxquelles il s'adresse sont celles présentant certains des facteurs de risque suivants.

* Facteurs de risque indépendants de la grossesse actuelle.

- obésité,
- notion d'élévation de la glycémie sous estroprogestatifs ou lors d'une grossesse antérieure,
- antécédents de gros enfants (poids de naissance supérieur à 4 kg),
- antécédents de mort in utero inexplicée,
- antécédents familiaux de diabète,
- antécédents obstétricaux de prééclampsie, de malformations,
- grossesses antérieures compliquées de diabète,
- avortements à répétition,
- l'origine ethnique (fréquence accrue chez les asiatiques, les femmes d'Afrique du Nord et du Proche-Orient),
- poids de naissance maternel élevé,
- ovaires polykystiques.

* Facteurs de risque concernant la grossesse actuelle.

- âge de la mère supérieur ou égal à 35 ans,
- glycosurie,
- macrosomie au cours de la grossesse actuelle,
- hydramnios sans étiologie particulière,

- mycoses vaginales,
- une prise de poids anormalement élevée au cours de la grossesse,
- la survenue d'une hypertension artérielle,
- les grossesses multiples.

-Age maternel.

L'âge de la mère lors de la grossesse est un des facteurs de risque les plus puissants et des plus significatifs.

Le risque relatif de l'âge maternel est de 1.6 au delà de 35 ans. De façon plus précise il serait: 1 entre 25 et 29 ans, 1.16 entre 30 et 34 ans, 1.25 entre 35 et 39 ans et supérieur à 2.24 après 40 ans (Lassandre, S. 2001).

-Obésité.

Tout comme l'âge maternel l'obésité maternelle, avant la grossesse, est un des facteurs de risque ayant la plus grande incidence.

Le risque relatif serait de 1 pour un IMC inférieur à 20, de 2.13 pour un IMC entre 25 et 29.9 et 2.9 pour un IMC supérieur ou égal à 30 (Lassandre, S. 2001).

-Influence de l'origine ethnique.

Ceci a été étudié dans une étude publiée en 1992 (Dornhost, A. 1992) ; étude qui a également examiné l'influence de l'indice de masse corporelle, de la parité et de l'âge sur le développement du diabète gestationnel.

Il a été démontré que les femmes appartenant à des groupes ethniques autres que blancs présentaient une fréquence plus importante de diabète gestationnel.

Les moins fréquemment touchées sont ensuite les populations noires puis celles de l'Asie du Sud Est puis les Indiens qui eux présentent la fréquence la plus élevée.

Les risques par rapport à l'âge, au poids, et à la parité peuvent également varier selon les populations (Dornhost, A. 1992) :

- l'âge supérieur ou égal à 35 ans augmente la prévalence du diabète gestationnel sauf chez les femmes du Sud Est de l'Asie.

- l'obésité fait de même sauf chez les femmes indiennes et du Sud Est de l'Asie.

- la parité influence la prévalence que chez les femmes blanches, noires et de l'Asie du Sud Est.

-Les grossesses multiples sont un facteur de risque supplémentaire de développer un diabète gestationnel.

Une étude menée en Israël entre 1994 et 1998 (Sivan, E. 2002) montre que le nombre de fœtus lors de grossesses multiples influencent l'incidence du diabète gestationnel : 22.3 % de diabète gestationnel parmi les grossesses avec des triplets contre 5.8 % parmi celles de jumeaux.

Ces résultats confortent l'hypothèse qu'une augmentation de la masse placentaire et par conséquent une augmentation des hormones diabétogènes joue un rôle dans l'étiologie du diabète gestationnel.

-Le syndrome des ovaires polykystiques.

Il constituerait d'après des travaux menés en Finlande (Anttila, L. 1998) un facteur de risque du diabète gestationnel.

Cette étude rétrospective a comparé 31 femmes avec un diabète gestationnel à 30 autres patientes sans trouble de la tolérance au glucose, les deux groupes étant appariés pour l'âge et l'indice de masse corporelle. Une échographie a été réalisée chez toutes ces femmes durant la phase folliculaire du cycle, alors que l'allaitement était arrêté.

Les ovaires polykystiques étaient plus fréquemment rencontrés parmi les femmes ayant eu un diabète gestationnel : 44 % contre 7 % dans le groupe "témoin".

-Relation entre troubles de la tolérance au glucose et "petite taille".

Déjà en 1991, Brown à partir d'une étude menée à Cambridge émettait une relation entre la taille des individus et l'intolérance au glucose voire le diabète de type 2 : la taille moyenne des femmes ayant des troubles glycémiques étaient plus petites (159.4 cm +/- 1 cm contre 162.4 cm chez les sujets "témoin") (Brown, DC. 1991).

Deux études menées en 1998, s'accordent à dire qu'il existe une relation entre la survenue d'un diabète gestationnel et la petite taille de la femme enceinte.

La même relation existante entre la taille et l'intolérance au glucose voire le diabète de type 2 pourrait exister entre le diabète gestationnel et la taille du fait des ressemblances physiopathologiques (insulinorésistance et dysfonctionnement des cellules β pancréatiques) entre le diabète de type 2 et le diabète gestationnel.

► Etude coréenne (Jang, HC. 1998):

Elle étudie le lien entre les caractéristiques démographiques, incluant la petite taille, et la prévalence du diabète gestationnel chez les femmes coréennes.

9005 femmes enceintes ont subi un dépistage du diabète gestationnel ; celles ayant un test positif (taux de glucose supérieur ou égal à 7.2 mmol/l 1h en post-prandial) ont subi ensuite une hyperglycémie provoquée par voie orale (HPGO à 100g de glucose).

Les femmes avec diabète gestationnel étaient plus âgées et de poids plus élevé que celles avec un dépistage positif non confirmé par l'HPGO et que celles ayant des résultats négatifs. Ces résultats sont les mêmes en ce qui concerne la stature.

Si l'on classe les sujets selon leur taille, le taux de glycémie au dépistage pourrait décroître alors que la taille augmente. De plus la prévalence du diabète gestationnel est plus importante dans les groupes de petite taille (inférieure à 157 cm) ; ceci indépendamment de l'âge et de l'indice de masse corporelle (groupes appariés).

Cette étude conclut que la petite taille est un facteur de risque indépendant du diabète gestationnel dans une population homogène de Séoul. Cela suggère que cette tendance naturelle est peut-être transmise par les influences environnementales . Cependant les facteurs génétiques doivent aussi modifier la réponse de l'influence environnementale.

Ces découvertes accentuent encore l'hétérogénéité des facteurs qui prédisposent au diabète.

► Etude grecque (Anastasiou, E. 1998) :

Elle a examiné la taille de différentes femmes ayant des troubles de la tolérance glucidique de différente intensité.

Un échantillon de 2772 femmes grecques enceintes a été soumis à une HPGO (100 g de glucose) : 1787 n'avaient aucun trouble, 300 avaient une seule valeur anormale et 685 avaient un diabète gestationnel. D'autre part l'insulino-résistance basale a été calculée chez 640 femmes enceintes de référence; et 51 femmes enceintes avec un diabète de type 2 préexistant et 109 avec un diabète de type 1 ont été rajoutées à l'étude.

Dans ce travail les auteurs rapportent une décroissance de la taille moyenne de ces femmes alors que l'intolérance au glucose devient plus sévère :

- taille moyenne des femmes normoglycémiques : 161 cm (+/- 6.2).

- taille moyenne des femmes n'ayant qu'une valeur anormale sans diagnostic de diabète gestationnel : 160.2 cm (+/- 6.1).

- taille moyenne des femmes ayant un diabète gestationnel :
158.7 cm (+/- 6.3).

- taille moyenne des femmes ayant un diabète de type 2
préexistant : 158.2 cm (+/- 7).

- taille moyenne des femmes ayant un diabète de type 1
préexistant : 160.1 cm (+/- 5.9).

On remarque tout d'abord qu'il n'existe pas de différence significative entre le groupe "normal" et le groupe des femmes ayant un diabète de type 1.

La différence de taille entre le groupe normoglycémique et celui de celles ayant un diabète gestationnel persiste si l'on prend en compte le poids, l'âge, la date de naissance (avant ou après 1960) et le statut économique.

En conclusion, il apparaît donc que la taille est associée de façon indépendante à l'intolérance glucidique même si cette dernière est peu importante et transitoire.

► Etude australienne (Moses, RG. 1999) :

Dans une étude rétrospective menée par l'Association Diabétique Américaine (ADA), il n'existe aucune relation entre un faible poids de naissance maternel et le développement d'un diabète gestationnel ou d'un trouble glucidique.

Cependant de nombreux facteurs ont pu venir interférer et modifier ces résultats tels que : le nombre de personnes survivantes au moment de l'étude, leur statut socio-économique, les effets des différences de leur âge gestationnel à la naissance.

D'autre part, les critères diagnostiques du diabète gestationnel présentent des différences selon les sources, en l'occurrence l'Organisation Mondiale de la Santé préconise des taux plus bas comme seuil diagnostique que ceux pratiqués en Amérique du Nord ce qui inclut plus de faux positifs. Il se peut également que des femmes utilisées comme témoins aient développé plus tard un diabète gestationnel. Tout ceci peut modifier les résultats de cette étude.

Même si l'échantillon de patientes de cette étude n'était pas représentatif et que les conditions même de l'étude rendent les conclusions non formelles, elle soulève un doute sur le fait que l'on puisse émettre une relation entre le faible poids de naissance maternel et le développement ultérieur d'un diabète gestationnel. Ceci pourrait s'expliquer car il a des modifications alimentaires entre le moment où ces femmes sont nées et celui où elles développent le diabète gestationnel. Ces modifications pourraient à elles seules être à l'origine du diabète gestationnel et l'on ne peut donc pas faire un lien direct entre le poids de naissance maternel et la survenue d'un trouble glucidique.

Il est à noter que le diabète gestationnel est un trouble de notre époque moderne : en Australie, sa prévalence a plus que doublée en 20 ans. La raison est inconnue mais les habitudes alimentaires y sont pour beaucoup et l'influence environnementale intra-utérine aurait un rôle dans le développement des troubles glycémiques de la descendance.

L'insuline ayant un rôle sur la croissance normale, un défaut d'insulino-sécrétion et/ou d'insulino-sensibilité avant la fin de la puberté pourrait être à l'origine d'une petite taille à l'âge adulte. Si ce phénomène survient beaucoup plus tôt, au stade fœtal, il conduirait à un retard de croissance intra-utérin d'où un petit poids de naissance. Cette insulino-résistance conduisant ensuite à l'âge adulte à un diabète gestationnel chez la femme ou un diabète de type 2 (Lassandre, S. 2001).

-Autres facteurs de risque.

Solomon, dans une étude publiée en 1997, met en évidence tous les facteurs de risque précédemment cités ainsi qu'une influence du tabagisme précédant la grossesse (Solomon, CG. 1997).

L'exposition des femmes au cours de la grossesse à un traitement à base de corticoïdes (utilisés par exemple pour accélérer la maturation pulmonaire en cas de menace d'accouchement prématuré) associés ou non à des agents β -adrénergiques (à visées tocolytiques) augmente le risque de développer un diabète gestationnel (Fischer, JE. 1997).

Conclusion :

Bien que ces critères diagnostiques soient prédictifs d'un diabète gestationnel, ce que montrent de nombreuses études, et que leur nombre cumulé chez une même patiente augmente ce risque (Jimenez-Moleon, JJ. 2000), le dépistage du diabète gestationnel devrait s'adresser systématiquement à toutes les femmes enceintes car ces signes ne sont présents que chez 30 à 40 % des femmes ayant un diabète gestationnel (Fournié, A. 1997).

Selon d'autres études, ni la sensibilité, ni la spécificité de ces critères cliniques ne sont satisfaisantes :

-Dans l'étude de Mallet et coll (Mallet, B. 1990), sur 402 femmes étudiées, 120 présentaient un ou plusieurs facteurs de risque. Les 11 diabètes gestationnels constatés se recrutaient tous parmi ces critères, ce qui donne au dépistage une sensibilité maximale mais une mauvaise spécificité.

-A l'inverse, pour Lanvin (Lanvin, JP. 1985), 1.5 % des diabètes gestationnels étaient trouvés chez 959 femmes enceintes présentant des facteurs de risque et 1.4 % chez 1158 femmes qui en étaient indemnes. D'où une très mauvaise sensibilité.

Ces facteurs ne peuvent donc servir de seuls indicateurs de dépistage même s'ils doivent être pris en compte. Un dépistage simple et systématique est indispensable car aucune combinaison d'éléments anamnésiques et cliniques précités ne permet une sélection suffisamment sensible de la population à risque. C'est un choix de santé publique.

B. Quand dépister le diabète gestationnel ?

Le moment du dépistage du diabète gestationnel doit être choisi de manière à traiter le plus tôt possible les troubles métaboliques dès leur apparition afin de limiter les complications fœtales et maternelles. Cependant un dépistage trop précoce au cours de la grossesse pourrait conduire à des faux négatifs. En effet il apparaît que de nombreux dépistages négatifs lors du premier trimestre de la grossesse se positivent à la fin du deuxième trimestre.

Le moment du dépistage est donc important pour une prise en charge optimale du diabète gestationnel.

De part la chronologie des modifications physiologiques dues aux bouleversements hormonaux, il semble admis que la période du dépistage se situe entre **24 et 28 semaines** d'aménorrhée gravidique.

En cas de négativité ou d'oubli du dépistage à ce moment là, il est recommandé de renouveler le dépistage à 32 semaines d'aménorrhée.

En cas de facteurs de risque, le dépistage doit être précoce dès la première consultation prénatale qui doit avoir lieu avant 14 semaines d'aménorrhée (ANDEM. 1996). Ce dernier sera répété entre 24 et 28 semaines en cas de négativité voire au delà si les résultats persistent (Fournié, A. 1997 ; Thomas-Desrousseaux, P. 1999).

C. Comment dépister et diagnostiquer le diabète gestationnel ?

Il n'existe pas de consensus national ni international sur la stratégie de dépistage du diabète gestationnel.

Ce dernier devrait concerner systématiquement toutes les femmes enceintes, (c'est le dépistage universel), afin d'être efficace car comme cela a été vu précédemment une partie d'entre elles ne présentent aucun facteurs de risque connus de cette affection.

L'hyperglycémie provoquée par voie orale ne pouvant remplir le rôle de test de dépistage pour des raisons de coût et de gêne maternelle (Marret, H. 2001), le diagnostic du diabète gestationnel se fait généralement en deux temps :

-un **test de dépistage** : le plus souvent celui de O'Sullivan,

-un **test diagnostique** si le précédent est négatif : une hyperglycémie provoquée par voie orale (HPGO) par prise à jeun de 100g de glucose.

Le délai entre les deux ne devant pas dépasser 7 jours (Marret, H. 2001).

Cette stratégie est recommandée en France par les consensus d'experts et l'est également aux Etats-Unis.

Il existe cependant d'autres procédures tels qu'une méthode diagnostique en une seule étape par HPGO à 75g de glucose.

1. Les tests de dépistage.

a) Le test de dépistage de O'Sullivan.

C'est la méthode de dépistage de référence.

Il s'agit du test de surcharge avec 50 g de glucose proposé par O'Sullivan au milieu du siècle dernier. Beaucoup d'autres tests de surcharge ont été proposés mais c'est celui de O'Sullivan qui a été le plus évalué.

La glycémie est dosée une heure après une charge orale de 50 g de glucose.

La méthode de prélèvement la plus appropriée semble être le prélèvement veineux (c'est le plasma qui est utilisé et non le sang total).

Pour une meilleure sensibilité, le test devrait être réalisé à jeun même si Coustan et al estiment que cela n'est pas indispensable (Goffinet, F. 1997).

Le test s'avère **positif** si la glycémie est **supérieure à 1.4g/l à 60mn** selon les critères de O'Sullivan.

Cette valeur seuil est controversée. Pour certains auteurs, elle semble être trop élevée et de sensibilité insuffisante ; c'est la raison pour laquelle ils la abaissent à 1.35 voire 1.30g/l (valeur seuil recommandée par l'ALFEDIAM) (Fournié, A. 1997 ; Manet, H. 2001).

Ardawi (Ardawi, MS. 2000) a un avis inverse car son étude a montré que le seuil qui offrait la meilleure sensibilité et la meilleure spécificité était 1.4g/l (7.8mmol/l). Ce chiffre paraît également validé pour Wong dans son étude publiée en novembre 2001 (Wong, L. 2001) : avec un seuil de 7.1mmol/l, 36% des femmes testées ont dû subir un test diagnostique (à 75g de glucose) alors qu'avec un seuil à 7.8mmol/l, 20% des femmes ont subi le test diagnostique. Or c'est dans le deuxième cas que le plus de diagnostics de diabètes gestationnels ont été posés.

Il est vrai que plus on abaisse la valeur seuil plus on augmente la sensibilité mais également le nombre de faux positifs :

- un seuil à 1.4g/l identifie 90% des diabètes gestationnels avec 15% d'HPGO alors que la prévalence du diabète gestationnel n'est que d'environ 3%.

- un seuil à 1.3g/l identifie 100% des diabètes gestationnels mais avec un taux d'HPGO très élevé : 25%.

D'après ces dernières études, le seuil de 7.8mmol/l soit 1.4g/l paraît être le plus performant : un maximum de détection pour un moindre coût car moins de femmes ont subi le test diagnostique.

Ainsi la plupart des études choisissent des valeurs seuils entre 1.3 et 1.4g/l. La NDDG fixe la valeur à 1.4g/l, pourtant 10% des diabètes gestationnels aurait un résultat entre 1.3 et 1.4g/l. Coustan et al eux le fixe à 1.3g/l (Goffinet, F. 1997).

Il apparaît d'autre part que la sensibilité de ce test augmente avec l'âge de la grossesse : elle atteint 100% après la 32^e semaine d'aménorrhée. Cependant après 4 à 6 semaines d'hyperglycémie chronique, 75% des enfants ont déjà une foetopathie. Il paraît donc nécessaire de ne pas attendre ce moment pour le dépistage (Lefebvre, P. 1999).

En conclusion, retenons que le dosage de la glycémie une heure après l'absorption de 50g de glucose, avec un seuil de 1.4g/l, entre 24 et 28 semaines d'aménorrhée est encore considéré comme une procédure des plus fiables de dépistage avec la meilleure combinaison de facilité, de coût et de reproductibilité (Ardawi, MS. 2000).

b) Les autres méthodes de dépistage.

-La glycémie capillaire.

Certains auteurs proposent un dépistage par mesure des glycémies capillaires à l'aide de lecteurs de glycémie capillaire afin de diminuer le coût financier ainsi que la gêne occasionnée par un dépistage en laboratoire.

De nombreux cliniciens ont adopté cette méthode pour la surveillance du diabète gestationnel mais ne l'utilisent ni pour le dépistage ni pour le diagnostic.

Des études ont testé la valeur diagnostique de ce type de dépistage. En élevant les seuils à considérer en prélèvement capillaire de 10 à 24 mg/dl par rapport à ceux utilisés en prélèvement veineux, la sensibilité est de 70 à 93% et la spécificité se situe entre 91 et 97%. Ces valeurs diagnostiques paraissent satisfaisantes par rapport au test de surcharge, cependant le nombre de cas non dépistés est difficile à évaluer car toutes les patientes n'ont pas bénéficié d'une HPGO pour confirmer le résultat.

D'autre part la précision de ces mesures n'est peut-être pas comparable à celle effectuées en laboratoire. Il apparaît en effet dans d'autres études que le coefficient de variation de ces appareils est plus élevé que celui des tests de laboratoire ; cette variation pouvant être augmentée si les appareils sont mal réglés et mal utilisés.

Ceci entraînerait donc une augmentation du nombre d'HPGO par rapport au test de surcharge et donc une augmentation du coût financier.

Cette méthode de dépistage pourrait peut-être être prise en compte s'il apparaissait une nouvelle génération de lecteurs de glycémie possédant une plus grande précision de mesure, ceci compte tenu des résultats encourageants des premières études (Goffinet, F. 1997).

-La glycosurie.

C'est le seul examen de dépistage légalement obligatoire mais il apparaît très insuffisant pour l'ensemble des auteurs.

La raison principale en est que le seuil rénal de passage urinaire est abaissé au cours de la grossesse. Il existerait ainsi une excrétion significative de glucose dans les urines pour 50% des femmes enceintes.

Il n'existe pas non plus de consensus quant au moment du dépistage au cours de la journée ainsi les patientes ne sont pas forcément à jeun lors du prélèvement.

Ce test de dépistage est également d'une très mauvaise reproductibilité car il existe de grandes variations entre les femmes et pour une même femme à des moments différents.

Toutes ces raisons peuvent conduire à des faux positifs ce qui du point de vue médical est un moindre mal cependant il existerait aussi des erreurs par défaut avec cette méthode de dépistage. (Goffinet, F. 1997 ; Duron, F. 2000).

-Les glycémies au hasard.

Tenant compte de la contrainte du moment de prélèvement du test de surcharge de O'Sullivan, certains auteurs ont proposé la méthode de prélèvement au hasard dans la journée en prenant ou non en considération l'heure du dernier repas.

Ces auteurs attestent de l'efficacité de cette méthode ainsi que de l'économie réalisée, cependant les études menées n'ont pas pris en compte le nombre de diabètes gestationnels non diagnostiqués car aucun autre test de dépistage n'a confirmé les résultats (Goffinet, F. 1997).

-Les glycémies post-prandiales.

Cette méthode a également été proposée pour améliorer le confort des patientes en leur évitant un examen à jeun.

Coustan et al sont les seuls à avoir tenté d'évaluer la valeur diagnostique de cette procédure. Malheureusement, la prévalence anormalement élevée et la taille de l'échantillon trop réduit rendent les résultats inexploitable (Goffinet, F. 1997).

-La glycémie à jeun.

Cet examen n'est pas suffisamment performant pour dépister le diabète gestationnel car ces patientes ont souvent une glycémie à jeun normale mais une glycémie post-prandiale élevée.

De plus il n'existe aucun consensus quand au seuil de référence qui va de 0.75g/l pour des femmes porteuses de facteurs de risque à 1.01g/l pour celles indemnes de ces facteurs. Cette valeur seuil pourrait en plus être variable selon les trimestres de la grossesse.

En revanche, cet examen devrait être réalisé à chaque trimestre pour dépister les diabètes patents (Duron, F, 2000).

-L'hémoglobine glycosylée.

Ce dosage est décevant pour la plupart des auteurs et ne constitue pas pour l'instant une méthode de dépistage pertinente du diabète gestationnel mais reste un bon moyen de surveillance (Duron, F. 2000 ; Goffinet, F. 1997).

En effet l'HbA1c (une des 4 protéines de l'hémoglobine qui fixe le glucose de façon proportionnelle à sa concentration sanguine) signe de l'imprégnation glycémique des 7 à 8 semaines précédant le prélèvement et renseigne sur l'équilibre glycémique moyen de ces dernières semaines.

-La fructosamine.

Les conclusions sont les mêmes que pour l'hémoglobine glycosylée et l'utilisation de ce dosage se limite actuellement à la surveillance du diabète.

Conclusion :

La méthode de dépistage la mieux évaluée et la plus sûre reste le test de surcharge de O'Sullivan même s'il n'existe pas de consensus sur la valeur seuil à utiliser. C'est cette méthode qui est recommandée par la plupart des collègues d'obstétriciens et de diabétologues.

Dans l'avenir, la glycémie capillaire pourrait prendre le relais si les lecteurs de glycémie devenaient plus précis et plus fiables. Quant aux autres méthodes, des études plus larges et plus approfondies permettraient peut-être de meilleures évaluations en vue de leur application.

2. Les tests diagnostiques.

Il n'y a pas de critères diagnostiques unanimement retenus et différents tests sont proposés selon les auteurs.

En cas de dépistage positif, il est nécessaire de réaliser un test diagnostique dans les plus brefs délais. Cependant si la glycémie au cours du test de surcharge de O'Sullivan est supérieure ou égale à 2g/l (11.1mmol/l) une prise en charge de diabète gestationnel doit être mise en place sans avoir à faire de test diagnostique. (Fournié, A. 1997).

a) Hyperglycémie provoquée par voie orale (HPGO) à 100g de glucose.

C'est le test le plus utilisé actuellement et est recommandé par l'ADA.

Ce test est à réaliser dans un délai de 7 jours après le test de O'Sullivan afin que la prise en charge thérapeutique soit optimisée.

Il consiste en la mesure des glycémies à jeun puis à 60, 120 et 180mn après l'administration de 100 g de glucose (Fournié, A. 1997).

Les conditions de réalisation doivent être rigoureuses et les recommandations avant le test sont en général (Goffinet, F. 1997):

- une alimentation normale dans les jours précédents le test,
- une activité physique normale,
- la patiente doit être à jeun dans les 8 à 16 heures qui précèdent le test.

Le diagnostic de diabète gestationnel est posé si 2 des glycémies obtenues sont supérieures aux valeurs seuils préconisées. Pour certains auteurs, une seule valeur anormale constitue un trouble de la tolérance au glucose et préconisent de refaire un test diagnostique et/ou de réaliser une surveillance accrue de ces patientes (Fournié, A. 1997). Cette précaution peut également être justifiée par la reproductibilité insuffisante de ce test.

Ces critères sont directement issus du travail de O'Sullivan qui a établi les normes après une enquête menée dans les années 50 à Boston et publiée en 1964. Les analyses étaient alors réalisées sur sang total avec des méthodes de dosage différentes, notamment la méthode de Somogyi Nelson (Duron, F. 2000).

Avec les modifications des techniques et des modalités (sang ou plasma) de dosage, il a été nécessaire d'apporter des corrections aux critères de O'Sullivan.

La NDDG a effectué une 1^{ère} correction pour la glycémie plasmatique (et non dosée sur le sang total) mais n'a pas tenu compte du changement de méthode de dosage. Actuellement on utilise la méthode à la glucose oxydase (cf Principe du dosage du glucose plasmatique p.67) qui sous-estime la glycémie par rapport à l'ancienne méthode. C'est Carpenter et Coustan qui ont effectué les 2 corrections et proposés de nouvelles normes plus précises (Duron, F. 2000).

Ainsi selon les techniques utilisées les valeurs seuils sont différentes (tableau n°3) (Goffinet, F. 1997).

Tableau n°3 :

	O'Sullivan (1964) (sang total) Méthode Somogyi- Nelson	Conversion NDDG (plasma)	Conversion Carpenter et Coustan (plasma) Méthode de la glucose oxydase
A jeun	0.90 g/l	1.05 g/l	0.95 g/l
1 heure	1.65 g/l	1.90 g/l	1.80 g/l
2 heures	1.43 g/l	1.65 g/l	1.55 g/l
3 heures	1.27 g/l	145 g/l	1.40 g/l

La méthode de prélèvement la plus appropriée semble être le prélèvement veineux et non le prélèvement capillaire qui aurait une précision insuffisante pour un test diagnostique.

Aucun des groupes ayant établi ces corrections n'a tenu compte du fait que l'hématocrite diminue au cours de la grossesse (Duron, F. 2000). L'hématocrite étant le pourcentage du volume globulaire par rapport au volume sanguin total (Garnier, M. 2000) ; il existe alors une dilution des éléments contenus dans le sang donc du glucose. Il existe alors peut-être un risque de faux négatifs.

Ce test reste discuté car relevant de méthodes étudiées il y a plus de 50 ans, n'utilisant pas forcément les critères actuellement retenus, notamment:

- On ne connaît pas le régime suivi par ces femmes lors de l'examen ni le moment de l'examen au cours de la journée lorsque O'Sullivan a réalisé son étude. Hors les résultats diffèrent selon qu'il est réalisé en pré ou en post-prandial.

- La cohorte de femmes retenue par O'Sullivan n'étaient pas forcément représentative de la population générale américaine; ce qui expliquerait une prévalence exagérée dans son étude.

- L'établissement des valeurs seuils n'a eu comme seul critère la survenue ultérieure d'un diabète chez la mère. La morbidité fœtale n'étant pas prise en compte.

Toutes ces réserves font que cette méthode diagnostique a été critiquée et est critiquable cependant elle est toujours largement utilisée. L'explication en est sûrement que c'est la seule retenue par la littérature internationale car c'est l'unique test aussi bien documenté même s'il repose sur des données épidémiologiques anciennes (Duron, F. 2000).

b) Hyperglycémie provoquée par voie orale à 75 g de glucose selon les critères de l'OMS.

Les critères retenus par l'OMS sont les mêmes que ceux retenus pour le diabète de type 2 en dehors de la grossesse.

Le test est réalisé à jeun ; il consiste en la mesure d'une glycémie à jeun puis 2 heures après l'ingestion de 75g de glucose.

Le diagnostic est posé si une des 2 valeurs obtenues est supérieure aux valeurs seuils (tableau n°4).

Tableau n°4 :

	Intolérance aux hydrates de carbone	Diabète
A jeun	< 1.4g/l (7.8mmol/l)	> 1.4g/l
2 heures	1.4 <-< 2g/l	> 2g/l (11.1mmol/l)

(Lefebvre, P. 1999)

Ce test a l'avantage d'être plus simple et mieux supporté par les patientes car il est moins long et la quantité de glucose ingérée est plus faible. Le coût financier est également moindre par rapport à la précédente méthode. Les valeurs seuils sont facilement mémorisables ce qui représente également un autre avantage.

Certains auteurs proposent que ce test à lui seul regroupe les tests de dépistage et de diagnostic ; cela éviterait un examen biologique.

Cependant cette procédure présente l'inconvénient d'être beaucoup moins étudiée que la précédente et est toujours en cours d'évaluation (Fournié, A. 1997 ; Goffinet, F. 1997; Lefebvre, P. 1999).

c) Hyperglycémie provoquée par voie orale à 75g de glucose selon les critères de l'EASD.

A la différence du test précédent, celui-ci tient compte de la physiologie de la grossesse.

Il s'agit toujours d'une HPGO à 75g de glucose sur 2 heures mais dans laquelle les seuils ont été revus à la hausse (tableau n°5).

Tableau n°5 :

	Intolérance aux hydrates de carbone	Diabète gestationnel
1heure	> 10.5 mmol/l	> 10.5 mmol/l
2 heures	9 <-< 11mmol/l	> 11 mmol/l

(Lefebvre, P. 1999)

d) Discussion.

-Comparaison des tests de O'Sullivan et de l'OMS.

La comparaison entre ces deux procédures en terme de pertinence diagnostique n'est pas aisée car il existe encore peu d'études concernant le test recommandé par l'OMS par rapport à celui de O'Sullivan.

Une comparaison historique retrouve 3.4% de diabète gestationnel avec O'Sullivan et 3.2% avec la méthode de l'OMS, cette dernière serait assez performante et ne négligerait que peu de diabètes. Cependant cette comparaison n'est qu'indicative et il faudrait d'autres études beaucoup plus scientifiques pour la validation.

Une seule étude a comparé les valeurs diagnostiques de ces méthodes entre 24 et 28 semaines d'aménorrhée.

Dans cette dernière toutes les patientes ont subi les 2 tests :

-le test OMS à 75g de glucose,

-le test de dépistage à 50g suivi d'une HPGO à 100g en cas de glycémie supérieure à 7.8 mmol/l (1.4g/l).

Les prévalences respectives du diabète gestationnel sont 15.7 et 1.4%.

Compte tenu des complications périnatales et obstétricales mieux dépistées par le test OMS, les auteurs concluent que ce dernier serait plus pertinent.

Même si ces derniers résultats ne peuvent être négligés, il faudrait poursuivre les études concernant l'HPGO à 75g selon les critères de l'OMS afin d'en évaluer l'efficacité. (Goffinet, F. 1997).

Récemment, une étude multicentrique européenne a été menée sous l'égide de l'EASD afin d'essayer de le valider.

Cette étude concerne 1009 femmes enceintes apparemment "normales" qui ont subi des HPGO à 75g de glucose comportant au minimum les prélèvements à T0 et T120mn.

Ce travail a tout d'abord révélé que les valeurs glycémiques moyennes à 60, 90, 120mn étaient significativement plus élevées au troisième trimestre qu'au premier.

D'autre part, il ressort que 10% des femmes dépassaient le taux critique de 8mmol/l à 120mn. Ces femmes n'étaient pas différentes des autres en terme de parité, d'hérédité diabétique, de poids de naissance des nouveaux-nés et n'avaient pas plus d'accidents obstétricaux. Elles étaient en revanche plus âgées et avaient un IMC plus élevées.

Le groupe de recherche, compte tenu de la modification de la tolérance glucidique au cours de la grossesse et du fait qu'il est peu probable que 10% des jeunes femmes d'Europe de l'Ouest soient porteuses d'intolérance glucidique, a porté la valeur seuil à 9mmol/l ce qui a réduit le nombre de femmes à risque de plus de 50%. Cette dernière valeur n'a pas encore été validée par un suivi à long terme de ces femmes (Duron, F. 2000).

Une étude multicentrique actuellement en cours : l'HAPO study est menée dans 16 pays (la France n'y participant pas pour des raisons éthiques), elle inclut 25000 femmes afin d'essayer de répondre aux questions courantes concernant la relation entre les niveaux d'intolérance glucidique durant la grossesse et les complications observées lors du diabète gestationnel. Cette étude est menée par l'United States National Institutes of Health et les résultats seront rendus publiques en juin 2004 (Wilson, JD. 2001).

Ces résultats pourront peut-être permettre d'améliorer les méthodes de dépistage et de diagnostic afin de cibler au mieux les traitements en ayant le moins de complications possibles.

-Problème du choix de la valeur seuil.

Un des problèmes du diagnostic du diabète gestationnel est de savoir à partir de quel seuil on peut considérer que la glycémie va avoir des répercussions néfastes sur la grossesse, le devenir de l'enfant et de la mère.

Une étude menée sur une population mexicaine publiée en 1998 (Forsbach-G, 1998) étudie la répercussion dans l'étiologie de la macrosomie d'une hyperglycémie maternelle lorsqu'elle est inférieure au seuil utilisé pour le diagnostic du diabète gestationnel.

La proportion des enfants ayant une macrosomie était double dans la population ayant une intolérance glucidique par rapport à une population normale. Il a d'autre part été montré que la macrosomie de ces groupes était liée de façon significative à l'intolérance glucidique car il n'y avait pas de différences au niveau de l'âge des mères, de l'âge gestationnel au moment des tests ou du poids maternel.

L'intolérance au glucose, sans diagnostic de diabète gestationnel, paraît donc affecter le devenir des enfants. Ces femmes devraient donc aussi être traitées en conséquence.

Ceci ouvre la discussion en ce qui concerne l'abaissement du seuil diagnostique mis en place pour retenir le diagnostic du diabète depuis 1999 et son extension au diabète gestationnel (1940 à 1990).

Dans le cadre du diabète gestationnel les conclusions diffèrent selon les auteurs alors que les résultats sont similaires :

-Berkus et al ont repris 708 femmes ayant subi un test de surcharge positif mais un test diagnostique négatif. Une population avec une incidence de macrosomie significativement plus élevée que dans la population "non diabétique" est alors individualisée (Berkus, MD. 1992).

Ces auteurs concluent donc que les seuils devraient être revus à la baisse pour mieux dépister le risque de complications obstétricales.

-Nord et al retrouvent eux aussi des résultats semblables avec une augmentation de la macrosomie dans cette population à risque "intermédiaire" au plan glycémique, mais n'observant pas d'augmentation de la morbidité, ils concluent que l'abaissement du seuil n'est pas nécessaire (Nord, E. 1995).

Chez ces femmes considérées comme "non diabétiques", il existe une progression régulière de la morbidité périnatale (macrosomie, toxémie, césarienne) selon le niveau de la glycémie 2 heures après la prise de 100g de glucose, tous les chiffres obtenus étant pourtant considérés comme normaux (Duron, F. 2000).

Ces conclusions diverses soulignent les difficultés d'établir un consensus en ce qui concerne les valeurs nécessaires au dépistage du diabète gestationnel.

Mais il n'est peut-être pas raisonnable de vouloir trouver une frontière entre le physiologique et le pathologique. D'autres facteurs que les chiffres de glycémie doivent impérativement être pris en compte tels que les antécédents familiaux de diabète, les antécédents personnels de surpoids et de prise de poids excessive, de macrosomie, d'accidents fœtaux antérieurs, d'anomalies de la grossesse en cours (Duron-F, 2000).

3 . Conclusion.

Il n'existe aucun essai randomisé sur la stratégie de dépistage du diabète gestationnel et aucune étude prospective réalisée en aveugle, or ce sont ces seules études qui pourraient permettre de conclure sur l'intérêt des différentes stratégies. Une est cependant en cours c'est l'HAPO study.

Le test de dépistage le mieux évalué et dont la valeur diagnostique semble satisfaisante est le test de surcharge avec une prise de 50g de glucose. Les autres tests ont des valeurs diagnostiques trop basses ou ne sont pas assez testés pour conclure de leur efficacité. En particulier la glycosurie, seul test réellement systématique en France qui semble inefficace.

Le problème majeur reste la détermination des valeurs seuils (test de surcharge glucosée) qui doivent être choisies selon la stratégie adoptée :

- soit une détection du plus grand nombre de diabètes gestationnels en mettant un seuil plus bas à 1.30g,

- soit une détection des diabètes gestationnels les plus graves en laissant le seuil à 1.4g.

Un consensus international nous paraît indispensable à ce sujet. Rappelons qu'en France, les instances nationales (CNGOF et ALFEDIAM) ont choisi 1.30 g/l.

Ce dépistage doit s'adresser à l'ensemble des femmes enceintes car s'il ne concerne que celles présentant des facteurs de risque, 50 à 60% des diabètes gestationnels ne seront pas diagnostiqués (Goffinet, F. 1997).

Quant au moment du dépistage, il semble acquis que la meilleure période soit à la fin du deuxième et au début du troisième trimestre (entre 24 et 28 semaines d'aménorrhée), et en début de grossesse lorsqu'il existe des facteurs de risque connus.

Dans tous les cas un dépistage positif doit être confirmé par un test diagnostique sauf si le seuil des 2g/l est dépassé lors du test de surcharge.

Le choix de ce test diagnostique se situe entre les deux plus utilisés (Goffinet-F, 1997) :

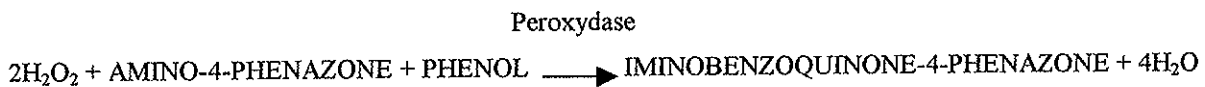
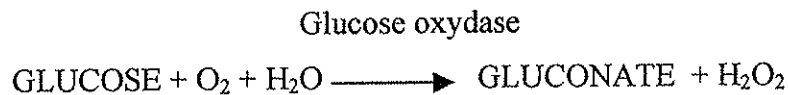
- une HPGO à 100g de glucose qui est plus pertinente mais coûteuse et contraignante,

- une HPGO à 75g plus simple mais moins bien évaluée et moins précise que la précédente.

Les conclusions de l'enquête prospective randomisée à l'aveugle de la Heart Adverse Pregnancy Outcome (résultats connus en 2004) donneront des résultats précieux concernant le test à 75g de glucose.

Principe du dosage du glucose plasmatique
Méthode enzymatique colorimétrique de Trinder

Les réactions enzymatiques impliquées dans le dosage sont :



Le glucose est d'abord oxydé en acide gluconique et en peroxyde d'hydrogène, au cours d'une réaction catalysée par la glucose oxydase.

Le peroxyde d'hydrogène formé réagit en présence de la peroxydase avec la 4-aminoantipyrine et le p-hydroxybenzène sulfonate pour former une quinoneimine colorée, dont le maximum d'absorbance est située à 505nm.

L'intensité de la coloration produite, mesurée à l'aide d'un spectrophotomètre, est directement proportionnelle à la concentration en glucose de l'échantillon.

(Données personnelles, Travaux pratiques de Biochimie par Madame Françoise FOURNIER)

II. PRISE EN CHARGE D'UN DIABETE GESTATIONNEL APRES SON DIAGNOSTIC.

Le diagnostic doit conduire rapidement à une prise en charge par un secteur d'endocrino-diabétologie car l'efficacité d'un traitement précoce est meilleure.

Les femmes chez qui le diagnostic de diabète gestationnel a été posé sont soit prises en charge par un gynécologue et un diabétologue en ville, soit à l'hôpital par une équipe pluridisciplinaire comprenant : obstétricien, sage-femme, diabétologue, infirmier(e) spécialisé(e) et diététicien(ne) (Boulvain, M. 2001).

A. Première visite.

La patiente est en général adressée à un diabétologue, cette visite peut se faire sous forme d'une hospitalisation de jour.

Elle a pour but d'instaurer un régime alimentaire et de mettre en place une auto-surveillance glycémique.

Les différents objectifs en sont :

→ **Informers les patientes** sur leur pathologie afin de les rassurer et de répondre à leurs interrogations. Au CHU de Limoges cela se fait lors d'une hospitalisation de jour lors d'un entretien individuel qui permet de mettre en place une éducation visant à :

-expliquer les implications en terme de suivi et de prise en charge pendant la grossesse,

-informer sur les risques encourus en cas de négligence et sur les moyens de prévention de ces risques : règles hygiéno-diététiques, autocontrôles glycémiques, activité physique régulière adaptée à la grossesse,

-aborder les différentes possibilités thérapeutiques et indiquer les conditions de leur utilisation.

-expliquer la surveillance et le déroulement de l'accouchement,

-sensibiliser à l'avenir à long terme de la mère et l'enfant en ce qui concerne les risques de l'apparition de troubles métaboliques futurs : diabète de type 2, obésité, diabète gestationnel ultérieur, les particularités de la prochaine contraception.

Lors de cet entretien le médecin fait de nouveau le point sur les facteurs de risque de la patiente : antécédents personnels médicaux et obstétricaux (hydramnios, macrosomie, hypertension, prise de poids excessive) et antécédents familiaux de diabète.

Le médecin doit également repérer le contexte socio-professionnel, familial et culturel de la mère afin d'optimiser la prise en charge. Les femmes ayant des difficultés d'autonomie à domicile en ce qui concerne la surveillance glycémique quotidienne ou le suivi des recommandations diététiques seront aidées par une infirmière à domicile (Lassandre, S. 2001).

→ **Eduquer à l'autocontrôle glycémique quotidien.**

Il s'agit d'apprendre aux patientes à contrôler leur glycémie à l'aide d'un lecteur de glycémie capillaire et gérer un carnet de glycémie. Six glycémies capillaires par jour sont attendues.

Ces valeurs permettront de prendre une décision sur les modifications thérapeutiques à apporter si nécessaire, notamment sur la nécessité de mettre en place une insulinothérapie.

Les autres mesures telles que la fructosamine et l'hémoglobine glycosylée ne permettant pas de prendre de décisions assez rapides. Elles restent cependant utiles à la surveillance de l'équilibre au long cours (Fournier, A. 1997 ; Boulvain, M. 2001).

A Limoges, dans ce cadre un lecteur de glycémie capillaire est prêté pendant la grossesse. Au cours de la journée d'hospitalisation la patiente réalise ses contrôles en présence de l'infirmière afin de vérifier l'acquisition des gestes techniques. Elle transmettra par la suite les résultats de ses autocontrôles de façon hebdomadaire à l'équipe médicale pour permettre une adaptation thérapeutique (Lassandre, S. 2001).

→ **Donner les conseils diététiques.**

La patiente va recevoir des conseils hygiéno-diététiques adaptés à son cas. Pour cela la diététicienne va réaliser une enquête alimentaire afin de corriger les erreurs éventuelles et proposer une adaptation de l'alimentation en fonction du poids initial, du poids actuel, des facteurs culturels, du mode de vie et des préférences alimentaires. (Fournié, A. 1997 ; Lassandre, S. 2001).

L'observance de ces mesures est nécessaire et très importante sachant que la diététique seule suffit à équilibrer le diabète dans 55 à 65% des cas (Marret, H. 2001).

D'autre part l'exercice physique est encouragé en dehors des contre-indications médicales et obstétricales. Il reste adapté à l'état de grossesse. Certains ont conseillé des exercices passant par la partie supérieure du corps (flexion exclusive des membres supérieures).

Lors de cette première visite des examens biologiques seront également réalisés :

-protéinurie,

-glycosurie,

-cétonurie : la présence d'une cétonurie pouvant provoquer une diminution du développement intellectuel et un retard de croissance in utero.

-glycémies à jeun et post-prandiale.

Les dosages de l'HbA1c et de la fructosamine ne sont pas réalisés en routine mais sur demande médicale (Boulvain, M. 2001 ; Marret, H. 2001).

B. Surveillance et visites ultérieures.

1. Surveillance diabétologique.

→ Tous les 15 jours, voire tous les 8 jours selon les auteurs, une surveillance des glycémies veineuses à jeun et post-prandiale (2 heures après un repas) est réalisée.

Cela permettra une éventuelle adaptation thérapeutique et de toute façon un contrôle de qualité. (Fournié, A. 1997 ; Marret, H. 2001).

→ Une recherche d'acétonurie est préconisée matin et soir (Augustin-Pascal, I. 2001).

→ Une mesure d'HbA1c sera réalisée 1 à 2 fois par mois sur demande (Augustin-Pascal, I. 2001).

→ Une consultation avec l'équipe diabétologique (médecin, infirmière, diététicienne) est prévue tous les 8 jours au départ puis tous les 15 jours.

Le suivi est adapté à la qualité du contrôle glycémique et à l'évolution obstétricale (Boulvain, M. 2001).

→ Les résultats des glycémies capillaires quotidiennes doivent être transmis régulièrement au diabétologue ou au service de diabétologie suivant la patiente.

A Limoges, les patientes communiquent par téléphone leur résultats glycémiques obtenus durant la semaine écoulée. Elles précisent autant que possible les apports alimentaires, surtout ceux qui sont en rapport avec des résultats anormaux.

Le médecin va évaluer ainsi :

-l'adhésion ou non de la patiente à cette surveillance,

-la persistance d'erreurs alimentaires ou une absence de normalisation de la glycémie malgré le respect des recommandations diététiques.

Dans ces cas, le régime alimentaire et sa répartition sont revus pour la semaine suivante, parfois la décision de débiter l'insuline est prise si la glycémie à jeun est supérieure à 1.10g/l.

En cas d'échec du régime alimentaire, il faudra rechercher un possible effet iatrogène. En effet, l'introduction de certains médicaments tels que les corticoïdes, les bêtamimétiques ou des protecteurs gastriques peuvent modifier l'équilibre glycémique. L'utilisation des bêtamimétiques par voie parentérale justifie d'avertir le diabétologue pour adapter le traitement, en raison du risque d'hyperglycémie brutale et majeure.

Une hospitalisation peut être prévue pour modifier la thérapie et rééquilibrer le diabète (Fournié, A. 1997 ; Lassandre, S. 2001).

2. Surveillance obstétricale.

Elle sera identique à celle d'une grossesse normale si le diabète est bien équilibré. Dans le cas contraire, la surveillance est directement liée au degré d'équilibre glycémique et à la survenue des complications (hypertension artérielle, menace d'accouchement prématuré, macrosomie).

La fréquence des explorations sera fonction du degré de gravité évalué par l'ensemble des cliniciens.

→ Dépistage de la souffrance fœtale.

En cas de diabète gestationnel bien équilibré traité par régime alimentaire seul, une cardiotocographie (enregistrement du rythme cardiaque fœtal) sera prescrit à partir de 40 semaines d'aménorrhée.

Si l'équilibre glycémique est obtenu par insulinothérapie, un enregistrement sera réalisé chaque semaine à partir de la 36^{ème} semaine.

Si le diabète est mal équilibré, la surveillance sera adaptée en fonction des cas.

Si l'enregistrement est douteux ou pathologique, une mesure de l'index du liquide amniotique et une évaluation fœtale par doppler seront réalisés (Boulvain, M. 2001).

→ Dépistage de la macrosomie.

Il comportera en routine une estimation clinique du poids fœtal (basée sur la hauteur utérine et la circonférence abdominale) lors de chaque consultation et une estimation du poids échographique à 32 semaines et à 36-37 semaines (Boulvain, M. 2001).

En cas de mauvais contrôles glycémiques ou de suspicion de macrosomie, une échographie et une cardiotocographie seront prescrites en vue d'étudier la croissance et la vitalité fœtales.

L'échographie permet l'appréciation de la croissance et de la morphologie fœtale (mesure des circonférences, estimation du poids, mesure du septum interventriculaire, appréciation de la quantité de liquide amniotique) et de la vitalité fœtale.

Elle permet également de ne pas suspecter à tort une macrosomie dont le diagnostic entraînerait une césarienne sans diminution du taux de dystocie des épaules (Fournié, A. 1997).

→ Planification de l'accouchement.

La grossesse doit aller jusqu'à son terme c'est-à-dire 38 semaines d'aménorrhée révolues.

Un diabète gestationnel traité par régime seul ne constitue pas une indication de provocation de travail.

Dans le cas d'un diabète traité par insuline, le déclenchement de l'accouchement sera prévu à 40 semaines.

En cas de mauvais contrôles glycémiques, une provocation sera envisagée à partir de 38 semaines, voire plus tôt en fonction des cas.

Si le poids fœtal présumé est supérieur à 4500g, 4250g pour certains auteurs, une césarienne prophylactique doit être envisagée (Boulvain, M. 2001 ; Marret, H. 2001).

PARTIE III

I. But et objectifs du traitement.

A. But du traitement.

Le but du traitement est d'éviter que les glycémies montent à un niveau anormal notamment à la suite des repas et que le foie ne libère pas de glucose pendant les périodes de jeûne. Il va donc falloir maîtriser les processus métaboliques des états post-prandiaux et des états de jeûne malgré les défaillances de régulation du métabolisme glucidique chez ces patientes.

La difficulté est de maintenir l'apport énergétique qualitativement et quantitativement suffisant pour assurer tous les besoins maternels et fœtaux. Les besoins d'une femme enceinte ayant un diabète gestationnel sont les mêmes qu'une femme enceinte de poids identique sans trouble de la régulation glycémique.

Afin d'obtenir cet objectif, quelques règles simples sont à respecter :

- Maintenir une alimentation équilibrée associée, pour l'ajuster, à une auto surveillance glycémique. Un régime trop restrictif peut être aussi nocif que l'inverse (Jovanovic, L. 1999).

- Maintenir une activité physique compatible avec la grossesse.

- Adjoindre parfois un supplément d'insuline, soit pour faciliter le "stockage" des repas, soit pour freiner la libération de glucose entre ces derniers (limiter les excursions glycémiques).

Dans cette prise en charge, la participation active de la femme enceinte est essentielle car c'est elle qui va assumer seule les autocontrôles à domicile ainsi que l'élaboration des repas et l'adaptation des injections d'insuline si nécessaire en fonction des résultats glycémiques.

B. Les objectifs du traitement.

Les objectifs concernant les chiffres de glycémie sont de contrôler la glycémie capillaire à jeun autour de 0.90g/l (sans descendre au-dessous de 0.80g/l) et la glycémie capillaire post-prandiale à 2 heures aux environs de 1.20g/l.

Ces chiffres apparaissent pour certains auteurs comme des objectifs théoriques difficiles à atteindre. Ils considèrent comme raisonnable des chiffres plus élevés avec des glycémies capillaires pré-prandiales inférieures à 1.05g/l et des glycémies capillaires post-prandiales inférieures à 1.40g/l (Lefebvre P, 1998).

En moyenne on peut considérer comme consensuel et raisonnable pour un diabète gestationnel les objectifs suivants :

- **0.95g/l à jeun,**
- **< 1.40g/l à 1 heure,**
- **< 1.20g/l à 2 heures.**

Les glycémies post-prandiales présentent une importante relation avec le poids de naissance des enfants (Jovanovic-Peterson, L. 1991 b).

Les hyperglycémies post-prandiales exposent fortement le produit de conception au risque de macrosomie, principalement au cours du troisième trimestre de la grossesse. Ces conséquences persistent même lorsque ces hyperglycémies apparaissent tardivement au cours de la grossesse justifiant donc d'une prise en charge.

Cependant, les glycémies trop basses conduisent à une incidence augmentée des hypotrophies (Fontaine, P. 2000).

Chez les femmes non diabétiques, la relation entre le taux de glycémie et de celui de césarienne et de prééclampsie, ainsi que la relation entre la glycémie et le poids de naissance sont plus mitigées que chez la femme ayant un diabète gestationnel.

Rappelons que ces excursions glycémiques jouent un rôle important dans le développement du fœtus. Il faut donc les respecter tout en les maîtrisant en deçà d'un "seuil critique" afin d'éviter un hyperinsulinisme fœtal qui entraînerait des conséquences métaboliques et obstétricales.

II. Les règles hygiéno-diététiques.

La diététique est l'élément essentiel dans le traitement du diabète et en particulier au cours de la grossesse. A elle seule elle permet dans de nombreux cas de régulariser la glycémie.

La prescription diététique doit être adaptée à chaque cas par une enquête alimentaire, en tenant compte du poids pré-gestationnel, du poids gagné au cours de la grossesse. Elle doit aussi prendre en considération les conditions socio-économiques, le milieu culturel et les goûts alimentaires de la patiente car un régime trop strict et trop éloigné des attentes de celle-ci, pourrait entraîner une lassitude et un échec du traitement (Fournié, A. 2002).

De plus le régime doit prendre en compte les particularités de la grossesse que sont l'état de jeûne accéléré et l'anabolisme facilité (Lefebvre, P. 1998).

Il est établi en fonction d'un certain nombre d'éléments.

A. L'enquête alimentaire.

L'objectif de l'enquête alimentaire est d'estimer la composition qualitative (nature des aliments) et quantitative de la patiente.

En fonction des résultats obtenus lors de cette enquête, la diététicienne pourra donner les recommandations visant à améliorer l'alimentation tout en respectant les goûts de la femme enceinte.

La technique de l'enquête consiste à enregistrer pendant une période donnée tous les aliments et boissons consommés en indiquant leur nature et leur quantité.

La période significative d'une enquête est 7 jours mais pour des raisons pratiques elle est souvent ramenée à 3 jours (2 jours de semaine et 1 jour de week-end).

Le relevé de chaque repas est transcrit sur un tableau. Pour une meilleure précision il est nécessaire de peser les aliments consommés car l'appréciation des mesures ménagères varie selon les individus.

Un des inconvénients de cette méthode est que la patiente peut inconsciemment modifier son mode alimentaire au cours de l'enquête.

Il existe une autre technique de réalisation d'une enquête alimentaire. Il s'agit d'une enquête rétrospective basée sur le souvenir de tous les aliments et boissons consommés sur 24 heures. Mais la précision est moins bonne avec cette méthode.

(Données personnelles, Enseignement théorique de Nutrition par Monsieur le Professeur Jean-Louis BENEYTOU)

B. Les apports énergétiques.

Les besoins énergétiques de la grossesse sont caractérisés par une grande variabilité individuelle ce qui les rend difficiles à fixer pour une femme donnée.

La prescription diététique est donc individuelle et tient compte du poids maternel avant la grossesse et de la prise de poids au cours de cette dernière.

En moyenne, les recommandations sont :

-Chez les femmes de poids normal dont l'IMC est compris entre 19.8 et 26, la prise de poids doit être de 11.3 à 15.9 kg.

-Chez les femmes dont l'IMC est supérieure ou égale à 26, la prise de poids doit être comprise entre 6.8 et 11.3 kg.

Ces recommandations sont celles établies pour les femmes non diabétiques et devraient être revues au cas particulier du diabète gestationnel (Verier-Mine, O. 1997).

1. Apports quantitatifs et qualitatifs.

Les apports sont de l'ordre de **1800 à 2200 kcal/jour** (Fournié, A. 2002). L'apport est en moyenne de 20 à 30 kcal/ kg /jour.

Si la prise de poids mensuelle dépasse 1.8 kg chez la femme de poids normal et 0.9 kg chez la femme obèse, il est conseillé de réduire les apports alimentaires.

Dans tous les cas le niveau énergétique quotidien ne doit pas être inférieur à 1500 kcal (Tchobroutsky C, 1998 ; Lefebvre P, 1999) voire 1600 kcal pour certains auteurs (Fournié A, 1997).

L'apport calorique total journalier doit être réparti en 3 repas et 2 à 3 collations.

La restriction calorique peut varier au cours de la grossesse, elle peut être plus importante au début, période consacrée à la constitution des réserves énergétiques, qu'en deuxième partie, période consacrée aux besoins fœtaux (Lefebvre P, 1999). Le diabète gestationnel étant diagnostiqué durant le deuxième trimestre de la grossesse la restriction doit toujours être modérée.

Un régime trop restrictif expose au risque de cétonurie. En effet en cas de défaut d'apport de glucose, les cellules sont privées de substrats énergétiques ce qui en association avec une diminution d'action de l'insuline conduit à la synthèse accélérée de corps cétoniques. L'organisme puise alors son énergie dans l'oxydation des acides gras dont les produits résiduels sont l'acide β -hydroxybutyrique et l'acétone. Ce mécanisme est spécialement présent au 3^{ème} trimestre de la grossesse car il y a une diminution de la concentration de glucose maternelle attribué principalement à l'utilisation fœtale, une chute parallèle en insuline et une mobilisation accrue des acides gras causée par les hormones lipolytiques de la grossesse.

Cette augmentation des corps cétoniques est impliquée dans la pathogénie des malformations congénitales et le retard mental de ces enfants (Jovanovic, L. 1999). Ces derniers ayant un effet délétère sur la croissance de l'enfant.

Une concentration élevée en acide β -hydroxybutyrique associée à une glycémie basse constitue le signe d'une insuffisance d'énergie. Par contre, l'association à une hyperglycémie reflète une hypoinsulinémie maternelle.

Dans tous les cas, la présence d'une cétonurie fréquente doit faire élargir la ration énergétique.

Une concentration en acide β -hydroxybutyrique basse est le reflet d'un bon contrôle glycémique (Jovanovic, L. 1999).

L'alimentation doit rester normale et équilibrée, la ration sera contrôlée en glucides et la répartition harmonieuse constante d'un jour à l'autre.

a) Les glucides.

Ils constituent la source principale d'énergie en particulier pour le fœtus.

Ils doivent représenter **50 % de l'apport énergétique total journalier**, en privilégiant les glucides de faible index glycémique (tableau n°6) et les fibres. Les sucres simples doivent être évités.

L'index glycémique est un moyen de définir et quantifier le pouvoir hyperglycémiant de tel ou tel aliment. Il varie selon la nature des glucides (plus ils sont riches en sucres simples, plus l'index est élevé), l'état des glucides (la méthodologie de cuisson et de préparation peut changer le comportement glycémique de l'amidon) et la teneur en lipides (plus elle est élevée dans un produit et plus l'index glycémique est bas).

Les glycémies post-prandiales sont directement liées aux taux d'hydrates de carbone de ce repas. Cette relation est différente selon les repas de la journée : elle est très forte au dîner et un peu moins au petit déjeuner et au déjeuner.

C'est pourquoi Peterson et Jovanovic-Peterson proposent selon l'objectif glycémique fixé les répartitions suivantes (Peterson, CM. 1991) :

→ pour maintenir une glycémie post-prandiale à 1 heure inférieure à 7,78 mmol/l, la répartition des pourcentages d'hydrates de carbone au long de la journée doit être :

45 % au petit déjeuner

55 % au déjeuner

50 % au dîner

→ pour maintenir cette glycémie inférieure à 6,67 mmol/l, la répartition doit être la suivante :

33 % au petit déjeuner

45 % au déjeuner

40 % au dîner

La restriction glycémique est plus marquée au petit déjeuner car l'insulino-résistance y est plus importante.

Cependant la réponse glycémique varie selon les individus et les repas, une auto-surveillance assidue est donc indispensable afin d'équilibrer les proportions dans les apports alimentaires de façon la plus adaptée.

La ration en hydrates de carbone a, comme nous l'avons précédemment vu, un effet direct sur le devenir de l'enfant et de la grossesse. Plusieurs études l'ont observé et ont parfois des opinions contradictoires :

-Selon une étude de Romon et al (Romon, M. 2001), le poids de l'enfant à la naissance est inversement proportionnel à la ration en hydrates de carbone. Aucune macrosomie n'a été observée parmi les femmes ayant pris au moins une ration de 210g/jour de glucides.

-Une étude menée par Major et al (Major, CA. 1998) a étudié l'effet de 2 rations différentes : un groupe a été soumis à une ration journalière en glucides inférieure à 42 % et l'autre à une ration supérieure à 45 %. Dans le premier groupe, les glycémies post-prandiales ont diminué, le nombre de patientes ayant eu recours à l'insuline aussi ainsi que le nombre de macrosomies et de césariennes.

Ces 2 études montrent que le taux choisi de glucides ne doit être ni trop restrictif ni trop important.

La quantité de **250g/jour** paraît être admise par de nombreux auteurs tout en privilégiant les aliments de faible index glycémique afin d'éviter les hyperglycémies post-prandiales trop importantes.

Ces sucres complexes doivent être associés à des **fibres alimentaires**. En effet elles diminuent les niveaux basal et post-prandial des glycémies (Cesa, F. 1990).

Il existe deux types de fibres, les insolubles (lignine, cellulose et hémi-cellulose) et les fibres hydrosolubles (pectine, gomme de guar, son d'avoine et mucilages). Ce sont ces dernières qui atténuent le pic glycémique post-prandial en freinant la vidange gastrique et en ralentissant l'absorption des glucides. Leur effet n'étant pas rémanent sur le repas suivant, la prise de fibres doit être répétée à chaque repas.

Cependant, en trop grande quantité elles sont mal supportées sur le plan digestif (diarrhée, météorisme, flatulence) (Buysschaert, M. 1998).

L'apport journalier recommandé est de **20 à 30g/jour**, on les retrouve dans les légumes (secs et verts), les fruits, les féculents et les céréales.

Les aliments riches en fibres sont :

- Pain complet, pain au son.
- Flocons des céréales.
- Farine complète ou farine de seigle.
- Peau et pelure des tomates et des fruits.
- Riz brun complet.
- Pois, fèves, lentilles, haricots secs.
- Poireaux, salsifis, épinards, céleri, bettes, fenouil, asperges.

En règle générale il est conseillé de toujours associer à des glucides des aliments n'en contenant pas afin de diminuer les glycémies post-prandiales.

Les hyperglycémies post-prandiales sont utiles à la croissance fœtale, elles ne sont donc pas à supprimer complètement. En effet, la glycémie post-prandiale augmente au cours de la grossesse normale par rapport à l'état de " non-grossesse ". Ces hyperglycémies post-prandiales jouent un rôle important dans l'afflux des nutriments à l'unité foeto-placentaire. Il faut donc les respecter pour éviter les hypotrophies fœtales mais il faut les maîtriser pour ne pas entraîner d'hyperinsulinisme fœtal et une macrosomie (Fontaine, P. 2000).

Tableau n°6 : Index glycémique des principaux aliments glucidiques

100%							Maltose Glucose	Panais (25g) Carottes (25g) Pommes de terre instantannées
50 %	Pois cassés	Crème glacée	Raisins Bananes	Génoise confiturée	Riz blanc Pain Riz brun	Corn flakes		Rutabaga Pommes de terre bouillies
	Lentilles	Lait écrémé	Jus D'orange	Goûter fourré confituré Biscuits type petit beurre	Spaghettis (blé blanc)	Flocons D'avoine	Saccharose	Betteraves Ignames
10 %	Pois chinois		Pommes Oranges	Cookie	Spaghettis (farine ou son)			Pommes de terre douce
	Légumi- -neuses	Produits laitiers	Fruits	Biscuits	Autres produits céréaliers	Petits déjeuners A base de céréales	Fructose Sucres raffinés	Tubercu- -les

(Données personnelles, Enseignement théorique de Nutrition par Monsieur le Professeur Jean-Louis BENEYTOU)

b) Les protides.

Pour le bon développement du fœtus et l'entretien de l'organisme maternel, 70g/jour sont nécessaires à compter du second trimestre (Bénavent, B. 2001).

Les réserves maternelles d'acides aminés sont essentielles au développement du système nerveux du fœtus (Jovanovic, L. 1999). Une trop sévère restriction protéique chez la mère pourrait affecter la circulation pancréatique du fœtus et favoriser la défaillance cellulaire ultérieure (Iglesias-Barreira, V. 1996).

Les protéines sont apportées par les viandes, les poissons, les œufs, les produits laitiers mais aussi les céréales et les graines de légumineuses.

c) Les lipides.

Les acides gras à longues chaînes polyinsaturées sont essentiels pour la croissance optimale du fœtus.

D'autre part des études montrent que la sensibilité à l'insuline est un facteur indépendant de la régulation du métabolisme des acides gras essentiels de l'organisme (Jovanovic, L. 1999).

Les lipides doivent donc rester présents dans l'alimentation de la femme enceinte diabétique. Cependant leur proportion doit rester raisonnable afin de ne pas favoriser la synthèse des corps cétoniques.

L'apport conseillé est de 30 à 40 % de l'apport calorique journalier total.

Les différentes catégories d'acides gras (tableau n°7) sont retrouvées dans des proportions différentes :

-Les *acides gras saturés*, qui augmentent le taux de LDL-cholestérol, ne peuvent dépasser 10 % de l'apport total. Ils se retrouvent principalement dans les viandes grasses, le beurre, les laitages, les fromages et les œufs.

-Les *acides gras polyinsaturés* d'origine végétale réduisent le taux de cholestérol total mais diminuent les taux de HDL-cholestérol et accroissent l'oxydabilité des LDL. Pour cette raison ils sont limités à 10 % de l'apport calorique total.

Parmi eux, les *acides gras polyinsaturés de type $\Omega 3$* contenus dans les poissons gras sont des hypotriglycémisants et diminuent l'agrégabilité plaquettaire. Certains travaux suggèrent qu'il tendent à inhiber la sécrétion résiduelle d'insuline chez les diabétiques.

-Les *acides gras monoinsaturés*, que l'on retrouve dans l'huile d'olive, augmentent le taux d'HDL-cholestérol. Ils doivent donc représenter 10 à 20 % de l'apport calorique total journalier.

Tableau n°7 : Principaux acides gras alimentaires

→ **Acides gras saturés**

- butyrique	(C 4 : 0)	: beurre, laitages
- laurique	(C12 : 0)	: coco
- myristique	(C14 : 0)	: coco
- palmitique	(C16 : 0)	: palme, bœuf, porc, mouton, beurre
- stéarique	(C18 : 0)	: beurre de cacao

→ **Acides gras polyinsaturés**

- linoléique	(C18 : 2, Ω6)	: huile de maïs, soja, tournesol, carthame
- linoléique	(C18 : 3, Ω3)	: huile de soja, germe de blé, noix
- arachidonique	(C20 : 4, Ω6)	: volaille
- eicosapentaénoïque	(C20 : 5, Ω3)	: poissons gras : saumon, hareng, sardine, maquereau, anchois, thon, truite
- docosahexaénoïque	(C22 : 6, Ω3)	: poissons gras

→ **Acides gras monoinsaturés**

-oléique	(C18 : 1, Ω9)	: huile d'olive, arachide, colza
----------	-----------------	----------------------------------

(Grimaldi, A. 1993)

Les effets des graisses saturées et monoinsaturées sur les glycémies post-prandiales et sur les insulinémies chez les femmes enceintes diabétiques ont été étudiés. Le but de cette étude (Ilic, S. 1999) était de déterminer si le type de graisse joue un rôle dans la réponse glycémique à un repas, indépendamment du contenu en hydrates de carbone.

Deux types de repas ont été préparés, le matin après une nuit de jeûne, un groupe a bénéficié d'un repas à base de graisses saturées et l'autre monoinsaturées. Au bout de 15 jours les groupes ont bénéficié de l'autre type de régime.

A chaque repas test, une prise de sang était réalisée à jeun puis à 1 heure, 2 heures et 3 heures pour analyser : la glycémie et l'insulinémie, mais aussi les triglycérides, le cholestérol total, le LDL-cholestérol, l'HDL-cholestérol et les acides gras libres.

Les glycémies étaient significativement plus basses après le repas à base d'acides gras saturés. Les concentrations en insuline suivaient la réponse glycémique avec un pic à 1 heure et une concentration bien plus basse à 3 heures.

Ces résultats suggèrent que les acides gras saturés pourraient être utilisés afin de contrôler les glycémies post-prandiales.

d) Les vitamines et les minéraux.

Une alimentation équilibrée couvre toujours les besoins.

2. Choix des aliments.

-Les produits laitiers.

Ils sont tous autorisés, mais il faut préférer le lait et les laitages demi-écrémés.

Ils constituent la principale source de calcium qui est tout particulièrement nécessaire durant cette période de grossesse (besoins journaliers recommandés de 2g/j).

La consommation de 2 bols de lait par jour est conseillée et une à deux portions de fromage (Bénavent, B. 2001).

-Les viandes, poissons et œufs.

C'est une catégorie à privilégier, et notamment les aliments les moins gras.

Il est également conseillé de consommer du poisson 2 à 3 fois par semaine en raison des acides gras polyinsaturés qu'il contient.

D'autre part la consommation d'œufs devrait se limiter à 2 fois par semaine (Bénavent, B. 2001).

-Les féculents et le pain.

Ils doivent être présents à chaque repas mais en quantité contrôlée.

Ils constituent la principale source de glucose de faible indice glycémique.

Ce sont les céréales, les légumes secs (pois, haricots blancs, pois chiche, lentilles), les pommes de terre (Bénavent, B. 2001).

-Les légumes verts.

Ils peuvent être consommés à volonté. Mais ils sont considérés comme fournisseur de sucre.

Les légumes à racine seront consommés en moindre quantité par rapport aux légumes à feuilles car leur index glycémique est plus élevé (Bénavent, B. 2001).

-Les fruits.

Leur consommation doit être limitée à 2 à 3 par jour.

Attention cependant au bananes et aux raisins dont l'index glycémique est élevé par rapport aux autres fruits (Bénavent, B. 2001).

-Les matières grasses.

Elles sont toutes autorisées et nécessaires mais en petite quantité.

Pour l'assaisonnement on peut utiliser 2 à 3 cuillères à soupe d'huile par jour et un peu de beurre le matin.

Les viandes et les poissons en contiennent déjà pour les plus gras d'entre eux (Bénavent, B. 2001).

-Le sucre et les produits sucrés.

Ils sont à éviter, il ne vaut mieux pas consommer de sucres purs afin d'éviter les hyperglycémies. Si une prise de sucre se fait de façon occasionnelle, il faut veiller à ce qu'elle ne soit pas isolée et accompagnée d'aliments protidiques et lipidiques (Bénavent, B. 2001).

-Les boissons.

Les eaux minérales ou non sont autorisées mais il faut interdire les boissons sucrées même les sodas "light", car les édulcorants sont proscrits dans l'alimentation de femme enceinte. L'alcool est également interdit (Bénavent, B. 2001).

(Données personnelles, Enseignement théorique de Nutrition par Monsieur le Professeur Jean-Louis BENEYTOU).

3. Délais d'action du régime.

McFarland et al (McFarland, MB. 1999) ont essayé de déterminer le temps requis par la diététique seule pour obtenir un bon contrôle glycémique. Ils ont également essayé de savoir si le recours à l'insulinothérapie pouvait être prédit dès les résultats du diagnostic.

Les patientes ont été traitées pendant 4 semaines par un régime alimentaire seul. Celles dont les glycémies n'étaient pas bonnes (moyenne des glycémies supérieures à 1,05 g/l) après les 4 semaines ont été traitées par insulinothérapie.

Il a été noté que les femmes dont les glycémies à jeun étaient inférieures ou égales à 0.95 g/l avaient plus de chance de régulariser leur glycémie au bout de 2 semaines avec un régime seul que celles dont les glycémies à jeun étaient supérieures à 0.95 g/l.

Les résultats ont même démontré que des glycémies à jeun comprises entre 0.91 et 0.95 g/l prédisaient un recours à l'insuline pour bien contrôler les glycémies.

En conclusion, la diététique seule peut être prescrite, chez les femmes ayant un diabète gestationnel, pendant 2 semaines avant de prescrire de l'insuline. Ces 15 jours correspondant au temps nécessaire au régime pour exercer son action sur la régulation de la glycémie selon cette étude. Cependant si les glycémies à jeun sont supérieures à 0.95 g/l, à compter d'une semaine d'inefficacité l'insuline doit être prescrite voire dès le diagnostic si les taux sont trop élevés.

C. L'exercice physique.

Le maintien d'une activité physique habituelle est souhaitable, du fait de la diminution d'insulino-résistance induite.

Cependant elle doit être compatible avec l'état physiologique de la grossesse, en effet plusieurs inconvénients potentiels peuvent apparaître : risque de contractions, d'hypertension artérielle et de bradycardie chez le fœtus (Verier-Mine, O. 1997).

Les résultats de plusieurs études publiés en 1991 (Jovanovic-Peterson L, 1991 a) ont révélé l'efficacité et la sécurité d'exercices physiques dans l'amélioration de la tolérance au glucose chez les femmes souffrant de diabète gestationnel.

Les effets de différents exercices sur l'activité utérine au cours du troisième trimestre de la grossesse ont été étudiés en premier lieu. Il a été retrouvé que les exercices des membres supérieures n'entraînent aucune contraction alors que ceux des membres inférieurs pouvaient en provoquer.

A la suite de ces observations, les exercices physiques associés à un régime alimentaire ont été attribués à 10 femmes enceintes ayant un diabète gestationnel. Ce groupe a été comparé à un groupe de 10 femmes enceintes souffrant de diabète gestationnel mais uniquement traitées par régime alimentaire.

La moyenne des glycémies à jeun dans le groupe faisant de l'exercice était de 3.89 mmol/l alors que dans le second elle était de 4.87 mmol/l.

D'autre part la moyenne des glycémies post-prandiales était de 5.9 mmol/l contre 10.40 mmol/l dans le groupe ne bénéficiant que du régime alimentaire.

La pratique d'un exercice physique quotidien, en privilégiant celui des membres supérieurs pour des raisons de sécurité obstétricale

, associée à une diététique adaptée constitue une option de traitement du diabète gestationnel et permet de prévenir le recours à l'insulinothérapie (McFarland MB, 1999).

III-L'auto-surveillance glycémique.

L'auto-surveillance comporte en outre la stratégie que le diabétique s'applique pour contrôler les niveaux de sa glycémie : fréquence et horaires des examens, adaptation des doses du traitement selon les résultats.

L'autocontrôle est défini par l'ensemble des techniques qui permettent d'évaluer le niveau glycémique et réalisable par le patient lui-même (Perlemuter, L. 1995).

Cette surveillance glycémique est indispensable chez les femmes qui ont un diabète gestationnel : elle permet de détecter précocement le moment où il faut instaurer l'insulinothérapie, puisque l'intolérance au glucose tend à se majorer au cours de la grossesse ; elle précise par ailleurs le bon contrôle glycémique par les règles hygiéno-diététiques ou l'insuline; elle permet ensuite d'adapter les doses sans retard.

Les autocontrôles doivent être quotidiens (6 à 7 par jour), cela permet de part l'adaptation précoce du traitement de réduire la fréquence des macrosomies. Les mesures des protéines glycosylées, hémoglobine glycosylée et fructosamine, peuvent être utilisées à cet effet, mais leur emploi n'a pas été validé au cours du diabète gestationnel (la période de l'équilibre glycémique qu'elles reflètent est trop longue pour permettre des ajustements thérapeutiques rapides).

La surveillance quotidienne repose principalement sur l'auto-surveillance des glycémies capillaires en insistant sur la nécessité de contrôler les valeurs post-prandiales (Verier-Mine, O. 1997 ; Duron, F. 2000).

A. Mesure des glycémies capillaires.

1-Principe.

La mesure de la glycémie capillaire doit être réalisée au moins six fois par jour, avant et après les trois repas.

La confrontation de la glycémie avant le repas avec celle d'après permet de savoir quel a été l'effet de ce dernier :

-Si la glycémie pré-prandiale est inférieure à 0.90g/l et ne dépasse pas 1.30 voire 1.40g/l selon les critères de chaque auteur, c'est que la composition du repas était correcte

-Si la glycémie après le repas est plus élevée, la composition du repas était incorrecte, soit il contenait trop d'aliments contenant du sucre soit plus souvent pas assez d'aliments associés.

D'autre part si les glycémies ne sont plus maîtrisées par le régime alimentaire ces mesures donnent l'alerte et la nécessité de débiter un traitement par insuline.

Le choix du moment des autocontrôles est essentiel dans l'efficacité de ces derniers sur l'adaptation du traitement et donc sur la maîtrise des complications du diabète gestationnel.

Les résultats d'une prise en charge basée sur la glycémie à jeun et la glycémie pré-prandiale ont été comparés à ceux d'une prise en charge basée sur les glycémies à jeun et post-prandiales (Fontaine, P. 2000).

Il a été mis en évidence que :

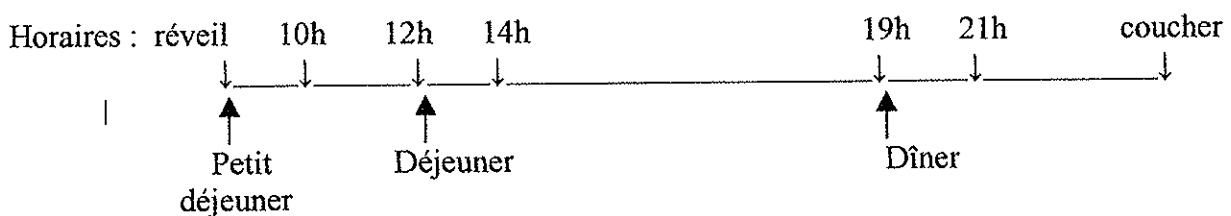
- la prise de poids n'est pas différente d'une prise en charge à l'autre,
- les doses d'insuline utilisées sont plus importantes avec la surveillance post-prandiale,
- les taux d'HbA1c ne sont pas différents en début de grossesse mais leur diminution est plus efficace en fin de grossesse avec la surveillance post-prandiale,
- le poids de naissance moyen est inférieur de 400g avec la surveillance post-prandiale.

Il est bien mis en évidence que les glycémies les plus importantes à normaliser sont les glycémies post-prandiales, facteurs de macrosomie.

Tous les auteurs sont d'accord pour dire que la glycémie doit être mesurée avant les repas car c'est à ce moment que la glycémie a le plus de chance d'être normale.

L'horaire de la mesure de la glycémie capillaire post-prandiale est elle sujet à controverse. En général, la mesure est réalisée 2 heures après le repas voire une heure et demi selon certains auteurs (Le diabète gestationnel, DIABSURF. 2002) car pour ces derniers c'est à ce moment que le taux de glucose a le plus de chance d'être le plus élevé.

Exemple d'horaires des autocontrôles glycémiques au cours de la journée.



Une étude (Sivan, E. 2001) a comparé les taux de glycémies anormales mesurées après 1 heure ($>1,40\text{g/l}$) à celui des glycémies à 2 heures ($>1,20\text{g/l}$) en période post-prandiale chez des femmes ayant un diabète gestationnel.

68 femmes ont été incluses dans l'étude, toutes avaient un diabète gestationnel diagnostiqué sur les critères de Carpenter et Coustan. Celles ayant une glycémie à jeun supérieure ou égale à $1,05\text{g/l}$ ont été exclues. Elles ont d'autre part été toutes traitées au départ par régime alimentaire et l'insulinothérapie n'a été débutée que sur des bases individuelles en rapport avec les critères de la clinique spécialisée qui les a suivies.

Les glycémies capillaires étaient mesurées à l'aide d'un lecteur de glycémie capillaire à jeun, 1 et 2 heures en période post-prandiale pendant une semaine, immédiatement après le diagnostic.

Les taux de glycémies anormales ($>0,95\text{g/l}$ à jeun, $>1,40\text{g/l}$ à 1 heure et $> 1,20\text{g/l}$ à 2 heures après chaque repas) étaient :

A jeun $\rightarrow 27.1 \%$

Après le petit déjeuner $\rightarrow 22.4 \%$ à 1 heure

8.5 % à 2 heures

Après le déjeuner $\rightarrow 16.4 \%$ à 1 heure

18.2 % à 2 heures

Après le dîner $\rightarrow 16.3 \%$ à 1 heure

30.1 % à 2 heures.

Le taux de valeurs anormales étaient 2.5 fois plus élevé 1 heure après le petit déjeuner que 2 heures après, en opposition avec un taux 2 fois plus élevé 2 heures après le dîner que 1 heure après.

Ces valeurs peuvent s'expliquer par la composition du petit-déjeuner qui contient souvent plus de glucides que les autres repas. Ces glucides souvent sont de plus faible index glycémique et souvent ne sont pas suffisamment associés à d'autres aliments non glucidiques. De plus, la tendance à l'hyperglycémie est plus forte au cours des premières heures de la journée (le même petit déjeuner pris comme repas de soir fait moins monter la glycémie) (Le diabète gestationnel, DIABSURF. 2002).

Ces différences de mesures devraient imposer des critères stricts pour contrôler les glycémies capillaires. Le délais des mesures post-prandiales devraient peut-être être différents selon les repas. De plus amples recherches cliniques devraient étudier si ces différences de mesures auraient un effet sur la diminution de taux de complications associées au diabète gestationnel.

2- Moyens de l'autocontrôle.

La mesure de la glycémie capillaire se fait à l'aide d'un lecteur de glycémie capillaire, de bandelettes réactives et d'un appareil autopiqueur (muni d'une lancette) qui permet de prélever une goutte de sang en général au bout du doigt de façon pratiquement indolore (un lecteur SoftTact® récemment commercialisé permet le recueil au niveau de l'avant bras ou de la face latérale de la main).

La patiente dépose une goutte de sang sur la zone prévue à cet effet sur la bandelette réactive puis insère cette dernière dans le lecteur qui va indiquer la glycémie obtenue. Certaines bandelettes peuvent être lues à l'œil nu mais il ne s'agit alors que d'une mesure semi-quantitative non suffisamment précise dans le cadre du diabète gestationnel.

Liste (non exhaustive) des dispositifs de mesure actuellement disponibles (Dictionnaire Vidal. 2002) :

-Lecteurs de glycémie

EUROFLASH®
GLUCO TOUCH® PLUS
GLUCOMATIC® ESPRIT 2
GLUCOMEN®Glyco'
GLUCOTREND® 2 (Accu-Chek)
GLUCOTRENG® PREMIUM (Accu-Chek)
MEDISENSE® OPTIUM
MEDISENSE® PEN
MEDISENSE® PRECISION QID
ONE TOUCH® PROFILE
ONE TOUCH® ULTRA

La technologie de ces lecteurs est en général basée sur une réaction électrochimique par glucose-oxydase.

- Bandelettes, électrodes pour estimation de la glycémie

BM-TEST-GLYCEMIE® 20-800 RF: permettent l'estimation visuelle de la glycémie capillaire de 0.2 à 8g/l et la détermination de la glycémie capillaire à l'aide du lecteur Reflolux F, MF et SF.

EUROFLASH® bandelettes : permettent le dosage de la glycémie capillaire à l'aide du lecteur de glycémie EUROFLASH®.

GLUCO TOUCH® bandelettes : s'utilisent avec l'appareil GLUCO TOUCH® PLUS.

GLUCODISC® ESPRIT : ce sont des disques de capteurs réactifs qui s'utilisent exclusivement avec le lecteur GLUCOMATIC® ESPRIT 2.

GLUCOMEN® Sensor : s'utilisent avec l'appareil GLUCOMEN® Glyco².

GLUCOTREND® PLUS GLUCOSE : s'utilisent avec les différents lecteurs de glycémie GLUCOTREND®.

MEDISENSE® OPTIUM électrodes : s'utilisent avec le lecteur MEDISENSE® OPTIUM.

MEDISENSE® PRECIS électrodes : s'utilisent avec tous les lecteurs MEDISENSE® sauf le MEDISENSE® OPTIUM.

ONE TOUCH® bandelettes : s'utilisent avec le lecteur ONE TOUCH® PROFILE.

ONE TOUCH® ULTRA : s'utilisent avec le lecteur ONE TOUCH® ULTRA.

- Autopiqueurs

SOFTCLIX® Accu-Chek autopiqueur : fonctionne exclusivement avec les lancettes Softclix Accu-Chek.

BD® OPTIMUS autopiqueur : s'utilise avec les lancettes BD Micro-FINES+.

GLUCOLET® : s'utilise avec les lancettes Ames Lancets.

MEDISENSE® AUTOLANCETS : fonctionne avec les lancettes MediSense.

MICROLET® Kit : s'utilise avec MICROLET® LANCETS.

ONE TOUCH® ULTRASOFT stylo autopiqueur : fonctionne avec les lancettes One Touch Ultrasoft ou les lancettes FinePoint.

Tous ces autopiqueurs permettent au patient de prélever une goutte de sang avec plus de confort car le niveau de l'embase peut être adapté en fonction de l'épaisseur de la peau.

La fiabilité des lecteurs de glycémie a souvent été mise en cause, mais elle dépend en grande partie de la façon dont ils sont utilisés. Or les marges thérapeutiques sont étroites et la décision d'une insulinothérapie repose sur les différences de glycémie qui précisément sont dans la marge d'erreur de ce type de lecteur. Il paraît donc important d'insister sur l'entraînement à l'utilisation de ce type d'appareil et de confirmer, par des glycémies mesurées au laboratoire, les valeurs obtenues en auto-surveillance capillaire (Verier-Mine, O. 1997). En cas d'incompréhension (liée au milieu socioculturel et/ou à une barrière linguistique) l'aide d'une infirmière à domicile devient indispensable (Duron, F.2000).

Malgré tout, des progrès ont été fait quant à la facilité d'utilisation des lecteurs et à la diminution des possibilités de mauvaises manipulations pouvant engendrer de faux résultats :

-Des messages préviennent l'utilisateur si le dépôt de sang est insuffisant ou si la fenêtre de lecture doit être nettoyée. C'est le cas avec le lecteur GLUCOTREND®2, ONE TOUCH® PROFILE.

-Des dispositifs évitent que le sang entre en contact avec les lecteurs, ce qui permet d'éviter les faux positifs, avec certains appareils comme GLUCOMEN®Glyco', MEDISENSE® PEN, MEDISENSE® PRECISION QID.

-Des quantités de sang à apposer sur les bandelettes sont moins importantes avec les appareils les plus récents (1µl avec le lecteur ONE TOUCH®ULTRA). De plus les nouvelles bandelettes (comme ONE TOUCH® ULTRA bandelettes, GLUCOMEN® SENSOR) aspirent par capillarité la quantité de sang nécessaire dans la cellule de réaction, ceci évite tout faux positif dû à une insuffisance de sang pour le bon déroulement de la réaction.

-D'autres types de bandelettes comme les électrodes MediSense donnent la possibilité de déposer une deuxième goutte de sang dans les 30 secondes qui suivent la première application si celle-ci était insuffisante. La zone de dépôt peut même avec ces dernières bandelettes être touchée avec le doigt sans entraîner de modifications de mesure.

B. Contrôle de la glycosurie.

Autrefois, seule la surveillance de la glycosurie était utilisée en cas de diabète.

Cette surveillance est effectivement plus facile que les mesures des glycémies capillaires cependant elle possède de nombreux inconvénients et ne reflète qu'imparfaitement les glycémies :

-Elle est constamment "en retard" sur le chiffre de la glycémie lors du contrôle puisque l'urine a stagné dans la vessie.

-Elle est soumise à une imprécision supplémentaire lorsque le seuil rénal du glucose est élevé ou bas. Or au cours de la grossesse, le seuil rénal est abaissé c'est-à-dire qu'il y a présence d'une glycosurie alors que la glycémie est normale (Perlemuter, G. 1995).

Normalement, la glycosurie apparaît lorsque la glycémie dépasse 1.80g/l (9.9mmol/l). C'est ce qui définit le "seuil rénal du glucose". Ce seuil est déjà trop élevé par rapport aux exigences glycémiques du diabète gestationnel. Ce test ne paraît donc pas d'une grande utilité thérapeutique au cours de la grossesse compliquée de diabète gestationnel.

C. Recherche de la cétonurie.

La présence d'une cétonurie peut signifier, en cas d'hyperglycémie, une évolution assez rapide vers l'acidocétose. Dans ce cas la dose d'insuline, si la patiente est traitée par insulinothérapie, doit être augmentée.

En cas de cétonurie sans glycosurie, il y a un risque d'hypoglycémie et il doit y avoir rapidement une prise alimentaire (Perlemuter, G. 1995). Dans ce cadre, la recherche de la glycosurie simultanée peut présenter un certain intérêt.

La recherche de la cétonurie est conseillée matin et soir chez la femme atteinte de diabète gestationnel (Augustin-Pascalis, I. 2001). De même qu'elle est indispensable chez la femme diabétique de type 1, elle est très utile lorsqu'un recours à l'insuline est prescrit chez la femme ayant un diabète gestationnel.

Liste (non exhaustive) des tests urinaires (Dictionnaire Vidal. 2002) :

-Cétonurie

ACETEST®

-Glycosurie

CLINISTIX®

CLINITEST®

-tests multiparamétriques (dont la cétonurie et la glycosurie)

KETO-DIABUR TEST® 5 000

KETO-DIASTIX®

MULTISTIX® 8SG ET 10 SG

NEPHUR 7 TEST®

IV. Insulinothérapie.

A. Quand doit-on introduire l'insulinothérapie ?

Classiquement, moins de 20 % des diabètes gestationnels nécessitent une insulinothérapie. D'après Jovanovic approximativement 15 % des femmes souffrant d'un diabète gestationnel ont recours à l'insuline (Jovanovic, L. 2000).

Selon les cas, l'insulinothérapie peut être indiquée d'emblée ou secondairement :

→ L'insulinothérapie est introduite dès le diagnostic lorsque la glycémie à jeun dépasse 1.30g/l (7.2mmol/l) ou 1.05g/l (5.8mmol/l), voire 0.95g/l (5.3mmol/l) pour certains auteurs. Ces derniers chiffres sont dus à l'augmentation du nombre de gros enfants par rapport à leur âge gestationnel chez les femmes traitées par régime seul alors que la glycémie à jeun était comprise entre 0.95 et 1.05g/l (Langer, O. 1991).

→ l'insulinothérapie est introduite secondairement lorsque les objectifs glycémiques ne sont pas atteints après une ou deux semaines maximum, d'un suivi correct des prescriptions diététiques.

Jovanovic propose un passage à l'insuline lorsque la glycémie plasmatique à jeun excède 0.9 g/l et la glycémie plasmatique à une heure en post-prandiale excède 1.20g/l ceci au cours de deux mesures ou plus durant l'intervalle de temps des deux semaines de régime (Jovanovic, L. 2000).

L'ADA et l'American College of Obstetricians and Gynecologists recommandent l'administration d'insuline dans les mêmes délais, pour prévenir la mortalité périnatale, mais avec des chiffres un peu différents : lorsque la glycémie plasmatique à jeun est supérieure à 1.05g/l et la glycémie plasmatique à une heure en post-prandiale est supérieure à 1.20g/l.

Dans de nombreux cas, l'alimentation équilibrée permet de maîtriser la situation glycémique jusqu'à l'accouchement. Cependant étant donné que le diabète gestationnel augmente inéluctablement de la 24^{ème} à la 36^{ème} semaines, il arrive que certaines glycémies ne soient plus satisfaisantes. C'est l'auto-surveillance glycémique, déjà précieuse pour valider les choix alimentaires, qui va permettre de savoir à quel moment un supplément d'insuline peut être nécessaire (Le diabète gestationnel, DIABSURF. 2002).

L'introduction "prophylactique" de l'insulinothérapie c'est-à-dire systématique dès le diagnostic a été proposée. Cependant le bénéfice d'un tel protocole est controversé : des études anciennes indiquent une réduction du risque de macrosomie mais les mesures diététiques n'étaient pas intensives dans le groupe témoin. Des essais randomisés ont présentés des résultats contradictoires, avec dans le second un bénéfice surtout net chez les femmes obèses. Cependant, en l'absence d'obésité, l'insulinothérapie n'est pas utile dans les 2/3 des cas (Verier-Mine, O. 1997).

D'après de récentes recherches différents facteurs, autres que les glycémies, pourraient indiquer la nécessité d'un recours à l'insuline :

- les mesures de la circonférence abdominale fœtale permettraient, chez les patientes atteintes de diabète gestationnel avec des hyperglycémies à jeun, de connaître la nécessité et le moment d'un recours à l'insuline (Kjos, SL. 2001).

L'étude a porté sur 98 femmes ayant des glycémies plasmatiques à jeun comprises entre 1.05g/l et 1.20g/l. Le groupe témoin a été traité par insuline et le groupe étudié n'a subi d'insulinothérapie que si la circonférence abdominale, mesurée mensuellement, étaient supérieure ou égale au 70^{ème} percentile et/ou si les glycémies plasmatiques à jeun étaient supérieures à 1.20g/l. Les glycémies plasmatiques à jeun et les glycémies capillaires étaient plus basses dans le groupe témoin. Le poids de naissance, la fréquence des macrosomies, et la morbidité néonatale n'étaient pas différentes d'un groupe à l'autre.

Le taux de césariennes étaient significativement plus bas dans la groupe témoin, mais cette différence n'était apparemment pas due au poids des enfants. Dans le groupe expérimental, les enfants des femmes n'ayant pas reçues d'insuline avaient des poids de naissance inférieurs à celles ayant été traitées par insuline (respectivement 3.180 kg et 3.482kg).

Chez les patientes ayant un diabète gestationnel avec des hyperglycémies à jeun, la mesure de la circonférence abdominale fœtale identifiant les grossesses à bas risque de macrosomie permettrait d'éviter le recours à l'insuline sans augmenter la morbidité néonatale.

- le taux de Sex-Hormone-Binding Globulin (SHBG) pourrait prédire du recours à l'insulinothérapie.

Une étude a évalué le taux de SHBG chez 42 patientes atteintes de diabète gestationnel et chez 48 femmes enceintes ayant une tolérance au glucose normale (Kopp, HP. 2001).

Dans les deux groupes il n'y avait aucune différence d'IMC, de taille, de poids ou d'âge gestationnel.

Les patientes ayant un diabète gestationnel avaient un taux de SHBG (512nmol/l) significativement plus bas que les patientes normoglycémiques (643nmol/l). De plus parmi les patientes ayant un diabète gestationnel sévère et un traitement par insuline, le taux de SHBG étaient aussi plus bas (223nmol/l) que chez celles traitées seulement par des mesures diététiques (592nmol/l). D'autre part le taux de SHBG étaient inversement proportionnel à l'IMC et aux glycémies post-prandiales (à 1 et 2 heures).

En résumé, les résultats de cette étude montrent que les patientes ayant un diabète gestationnel possèdent un faible taux de SHBG et cette insuffisance est d'autant plus marquée que le diabète gestationnel est sévère et nécessite un recours à l'insuline durant les derniers mois de grossesse.

B. Quelles sont les insulines à utiliser ?

1. Quelques rappels à propos des insulines.

a) Origine et obtention des différentes insulines.

Depuis la découverte de l'insuline en 1921 par Banting et Best, l'obtention de cette dernière a eu différentes origines :

- Les insulines animales ont été les premières utilisées, elles étaient extraites des pancréas de bœuf et de porc. L'insuline de porc ne diffère de l'insuline humaine que par l'acide aminé carboxyterminal de la chaîne B (la thréonine chez l'homme étant remplacé par l'alanine chez le porc). L'insuline bovine diffère en outre par deux autres acides aminés et la disparition d'un pont disulfure. Un des inconvénients majeur de ces insulines est leur pouvoir allergisant. Ces insulines ne sont actuellement plus commercialisées.

- Les insulines humaines synthétisées depuis 1982 représentent une étape importante dans la pureté antigénique. Elles peuvent être obtenues selon 2 procédés :

- Soit par *hémisynthèse* à partir de l'insuline de porc. Une technique enzymatique permet d'opérer la substitution entre les deux acides aminés distincts.

- Soit par *biosynthèse*, faisant appel au génie génétique selon deux voies différentes :

- Des fragments d'ADN codant respectivement pour les chaînes A et B de l'insuline sont introduits dans des plasmides de colibacilles (*Escherichia Coli*). Les chaînes ainsi produites sont ensuite recombinaison chimiquement.
- Le gène codant la synthèse de la pro-insuline est inséré dans les plasmides puis dans *Escherichia coli*. Ces bactéries produisent alors la pro-insuline humaine qui est ensuite hydrolysée par clivage enzymatique pour obtenir l'insuline humaine par séparation du peptide de connexion.

Parallèlement à cette purification antigénique, la pureté biochimique a été améliorée grâce à la chromatographie sur résines échangeuses d'ions et sur gels, permettant d'obtenir des insulines dites "mono-composées" ou "hautement purifiées", pures à plus de 99%.

Ces purifications, antigéniques et biochimiques, ont permis de faire pratiquement disparaître les accidents d'allergie localisés ou généralisés à l'insuline, ainsi que des lipodystrophies qui seraient dues à la précipitation locale de complexes immuns circulants insuline-anticorps anti-insuline.

- Les analogues de l'insuline.

Ce sont des insulines obtenues par génie génétique modifiées dans le but de changer leurs délais et durée d'action soit afin d'agir plus vite et moins longtemps que les insulines ordinaires ce qui est le cas pour les analogues actuellement commercialisés, soit pour stabiliser la libération d'insulines "retard".

Pour obtenir des analogues d'action ultra-rapide il a fallu modifier la structure de l'insuline en inversant deux de ses constituants : la lysine et la proline. Telle est l'origine de son nom : insuline Lispro.

- La synthèse chimique totale de l'insuline est possible et a été réalisée pour la première fois en 1963, mais elle ne permet pas une production industrielle.

(Thuillère, A. 1987 ; Grimaldi, A. 1993)

b) Classification des insulines.

Les différentes insulines sont classées en fonction de leur durée d'action. La prolongation de l'effet hypoglycémiant dépend de la nature physico-chimique de l'insuline. L'effet retard des préparations commerciales est obtenu par production dans des conditions de pH déterminées d'un complexe insuline-zinc ou insuline-zinc-protamine. La libération de l'insuline et sa durée d'action dépendent de la composition du complexe, c'est-à-dire de sa teneur en zinc ou en substrat protéique.

- Insulines rapides.

Ce sont les insulines ordinaires, leur délai d'action est rapide : 15 à 30 minutes et leur durée d'action est de 4 à 6 heures (il faut souligner que leur durée d'action est "dose dépendante"). Selon le pH de ces insulines le délai d'action peut être réduit, ainsi une solution neutre aura une action plus rapide (Grimaldi, A. 1993 ; Mirouze, J. 1977).

Elles sont toutes limpides comme de l'eau (L'insuline, DIABSURF. 2002).

Les insulines Actrapid®, Insuman® Rapid, Orgasuline® Rapide et Umuline® Rapide sont des insulines de ce type. Elles peuvent être utilisées durant la grossesse.

-Insulines “retard”.

Elles ont un début d’action plus tardif et un effet plus prolongé.

Ces insulines ont toutes un aspect laiteux en raison de la présence des substances destinées à retarder la diffusion sous la peau.

→ *Les insulines à durée d’action intermédiaire.*

Ce sont les insulines semi-retard qui débutent leur action 30 à 45 minutes après l’injection et agissent pendant 10 à 16 heures.

Ces insulines sont des suspensions du complexe insuline-zinc-protamine en solution neutre tamponnée par du phosphate, c’est l’insuline N.P.H ; ou des suspensions de complexes insuline-zinc enrichies en zinc à un taux élevé de 2mg/ 1000 unités.

Elles existent sous deux formes :

- les *monophasiques* qui ont un délai d’action de 1 heure à 1 heure 30 et qui ne sont composées que d’insuline semi-retard,
- les *biphasiques* correspondant à un mélange d’insuline ordinaire et semi-retard, leur délai d’action est alors de 15 à 30 minutes. Ce type de mélange ne peut se faire qu’avec les insulines de “type N.P.H” car les insulines “de type zinc” font cristalliser l’insuline ordinaire à son contact n’obtenant ainsi qu’une insuline retard (si le traitement le nécessite le mélange peut être fait extemporanément).

Pour exemple les insulines suivantes : Monotard®, Umuline® Zinc Composé, Insulatard® NPH , Orgasuline® NPH, Umuline® NPH font parties de cette catégorie.

→ *Insulines d’action prolongée.*

Ce sont les insulines lentes et ultra-lentes dont le délai d’action va de 1 heure à 3 heures et la durée d’action de 24 à 36 heures.

Parmi les insulines lentes, il y a les suspensions de complexe insuline-zinc-protamine, enrichies en zinc (2 à 2.5mg/ 1000 unités) et en protamine (1 à 15mg/ 100 unités).

Ce sont les insulines lentes protaminées. D'autre part, il y a les insulines lentes non protaminées qui sont des suspensions du complexe insuline-zinc contenant entre 2 et 2.5 mg/1000 unités.

L'insuline ultra-lente est constituée d'un complexe insuline-zinc en suspension, dont la haute teneur en zinc permet la cristallisation de l'insuline sous forme de cristaux volumineux à résorption lente au point d'injection. Ces insulines ultra-lentes ne peuvent être constituées de protamine car elle ne permet pas une libération supérieure à une douzaine d'heures.

(Grimaldi, A. 1993 ; Mirouze, J. 1977)

Les insulines Ultratard® et Umuline® Zinc sont de ce type.

-Les analogues de l'insuline.

Les analogues actuellement commercialisés sont des analogues rapides qui passent dans le sang seulement quelques minutes après avoir été injectés sous la peau, et leur durée d'action est de 2 à 3 heures et assez peu "dose dépendante". Elle est commercialisée sous le nom d'Humalog®. Elles sont utilisées sans AMM au cours de la grossesse.

L'insuline Lispro est également utilisée pour former des mélanges avec de l'insuline "de type NPH".

Des analogues lents sont actuellement en essais cliniques. Ils ne sont pas encore disponibles en France, mais un analogue lent appelé Lantus (insuline Glargine) est déjà commercialisé à l'étranger, et un autre appelé Detemir est en phase avancée de développement (L'insuline, DIABSURF. 2002).

c) Unité de mesure.

Toutes les insulines, ordinaires ou "retard", traditionnelles ou purifiées, sont évaluées en unités internationales.

Actuellement toutes les insulines commercialisées contiennent **100 U/ml**.

d) Administration des insulines.

L'administration des insulines se fait en général par voie sous-cutanée. Seule l'insuline ordinaire peut être injectée par voie intra-veineuse et intra-musculaire (les durées d'action sont alors modifiées).

L'injection se fait soit à l'aide de *seringues à aiguille sertie* si l'insuline est conditionnée dans des flacons, soit à l'aide de *stylos à insuline jetables ou rechargeables*. Dans le cas des stylos rechargeables l'insuline est conditionnée dans des cartouches d'insuline.

Dans tous les cas les aiguilles existent dans différentes dimensions (longueur et diamètre différents) adaptées à chaque cas.

Une injection trop superficielle dans le même lieu peut être responsable de lipodystrophies hypertrophiques (qui peuvent perturber de façon importante la résorption de l'insuline). Il importe donc de varier chaque jour de quelques centimètres le point d'injection en gardant toutefois la même région pour une heure d'injection donnée compte tenu des variations de résorption d'un site anatomique à l'autre (Grimaldi, A.1993).

L'administration sous-cutanée doit se faire dans la partie supérieure du bras, au niveau des cuisses, des fesses ou de l'abdomen.

2. Les insulines utilisées au cours du diabète gestationnel.

Au cours de la grossesse en général, il est conseillé d'utiliser exclusivement des **insulines humaines** qui sont moins immunogènes que leurs homologues animales. En effet les insulines animales peuvent entraîner la formation d'anticorps anti-insuline avec lesquels l'insuline forme des complexes qui passent la barrière placentaire et sont source d'hyperinsulinisme foetal. L'insuline animale ainsi transférée a une activité biologique et son taux dans le sang du cordon est en corrélation avec le degré de macrosomie (Verier-Mine, O. 1997, Duron, F. 2000).

Les analogues de l'insuline n'ont pas reçu à ce jour leur autorisation de mise sur le marché. Certaines publications cependant rapportent de la bonne efficacité et de la bonne tolérance de l'insuline Lispro (Jovanovic, L. 2001).

En règle général, lors d'un diabète gestationnel, les patientes ont une sécrétion endogène d'insuline, c'est l'adaptation de cette sécrétion au moment des repas qui est insuffisante. L'insulinothérapie doit alors apporter l'insuline manquante à ces moments là afin d'éviter les hyperglycémies post-prandiales. C'est pourquoi les insulines généralement utilisées sont les **insulines rapides** dont l'injection se fait juste avant le repas.

Plus rarement ce sont les glycémies à jeun au réveil ou entre les repas qui ne sont pas satisfaisantes, ce sont alors les **insulines d'action intermédiaire** qui sont utilisées (Verier-Mine, O. 1997 ; L'insuline, DIABSURF. 2002).

L'emploi des insulines à durée d'action prolongée paraît moins commode car les adaptations posologiques sont plus difficiles notamment en cas d'anesthésie ou de déclenchement d'accouchements non programmés (Verier-Mine, O. 1997).

Les analogues de l'insuline ne possèdent pas d'autorisation de mise sur le marché en France cependant certains auteurs tels que Jovanovic, L, pensent que l'insuline Lispro possède des propriétés uniques pour faciliter l'abaissement des hyperglycémies post-prandiales et qu'elle représente une précieuse option dans le traitement du diabète gestationnel (Teissier, MP. 2001).

Les effets de cet analogue correspondraient mieux à la sécrétion physiologique d'insuline que les autres catégories d'insuline.

Dans une étude conduite pour estimer l'innocuité et l'efficacité de l'insuline Lispro dans le traitement du diabète gestationnel, 42 femmes ayant un diabète gestationnel ont été traitées par l'association insuline NPH et insuline ordinaire ou l'association insuline NPH et insuline Lispro. Après six semaines de traitement, le groupe bénéficiant de l'insuline Lispro avait significativement diminué le niveau des glycémies post-prandiales sans augmenter les événements hypoglycémiques. De plus, aucune augmentation d'anticorps anti-insuline ou anticorps anti-insuline Lispro n'a été démontré dans le groupe traité par insuline Lispro par rapport à l'autre groupe (Jovanovic, L. 2001).

L'utilisation de ces analogues pourrait offrir au diabète gestationnel une autre option de traitement.

C. Schémas insuliniques.

1. Insulinothérapie conventionnelle.

Le schéma insulinique doit être adapté à chaque patiente selon les résultats des glycémies capillaires quotidiennes.

- Si seules les glycémies post-prandiales sont élevées, le schéma insulinique comprend une injection d'insuline rapide un quart d'heure avant chaque repas. Ce cas correspond à la situation la plus fréquente dans le diabète gestationnel.

- Si en plus des glycémies post-prandiales, la glycémie à jeun au réveil est trop élevée, il faudra ajouter le soir au coucher une injection d'insuline d'action intermédiaire "de type NPH".

- Si seule la glycémie à jeun est anormalement élevée, ce qui est très rare, l'injection le soir au coucher d'une insuline d'action intermédiaire est préconisée.

- Si les glycémies pré et post-prandiales sont toutes les deux élevées tout au long de la journée, on pourra faire appel à de l'insuline d'action intermédiaire la matin au réveil et le soir au coucher et de l'insuline rapide avant chaque repas. Ce schéma se répartit donc en 4 injections.

(Verier-Mine, O.1997; Jovanovic, L. 2000)

Toutes ces injections peuvent facilement être administrées par la patiente elle-même grâce aux stylos à insuline.

2. Les pompes à insuline.

Elles permettent l'injection continue de l'insuline avec un débit horaire modulable.

L'utilisation des pompes dans le traitement du diabète gestationnel est extrêmement rare du fait de la contrainte d'adaptation des doses qui pourtant est indispensable tout au long du nyctémère lors d'un diabète gestationnel.

Une étude récemment publiée (Simmons, D. 2001) démontrerait cependant l'intérêt de ces dernières dans le traitement du diabète gestationnel requérant des doses journalières d'insuline importantes et dont les hyperglycémies persisteraient malgré de multiples injections sous-cutanées.

D. Adaptations posologiques.

Les besoins en insuline sont très variables d'une patiente à une autre et ils augmentent au moins jusqu'à la 34^{ème} semaine voire jusqu'à la fin de la grossesse où ils peuvent dépasser 1.5U/l.

Les doses initiales ne peuvent être déterminées que de façon approximative en tenant compte du degré d'hyperglycémie et de l'éventuelle surcharge pondérale.

Certains proposent d'initier le traitement à 0.7U/kg de poids, puis d'adapter les doses en fonction des surveillances glycémiques. L'augmentation des doses va de 2 en 2 et de 4 en 4 chez les patientes obèses (Verier-Mine, O. 1997).

Jovanovic propose des doses adaptées selon les différents schémas insuliniques et du moment de l'injection (Jovanovic, L. 2000) :

-S'il ne s'agit que d'une injection d'insuline d'action intermédiaire le soir, la dose est de 0.15U/kg.

- Si le schéma est constitué d'injections d'insuline rapide avant les repas la dose est calculée sur la base de 1.5U pour 10g d'hydrates de carbone au petit déjeuner et 1U pour 10g aux deux autres repas.

-Si le schéma consiste à faire un mélange d'insuline d'action intermédiaire et d'insuline rapide tout au long de la journée les doses totales sont les suivantes : entre 6 et 18 semaines de gestation la dose totale est de 0.7U/kg ; entre 18 et 26, 0.8U/kg ; entre 26 et 36, 0.9U/kg et jusqu'à l'accouchement 1U/kg (dans le cadre du diabète gestationnel le diagnostic se faisant en général entre 24 et 28 semaines les premières doses seraient alors peu utilisées).

L'insuline d'action intermédiaire "de type NPH" représentent environ 45 % de la dose totale dont 30 % sont injectés avant le petit déjeuner et 15 % avant le coucher. L'insuline ordinaire représente 55 % de la dose totale journalière dont 22 % avant le petit déjeuner et 16.5 % avant les deux autres repas.

V. Autre alternative de traitement : le Glibenclamide.

A. Le Glibenclamide.

→ Formule chimique.

N-[4-(bêta-(2-méthoxy-5-chlorobenzamido)éthyl)benzosulfonyl]-N'-cyclohexylurée

Ses autres dénominations sont le Glyburide, le Glybenzcyclamide, le Maninil (Glibenclamide, BIAM. 2002).

→ Classes chimiques.

Il appartient à la classe des sulfamides hypoglycémiants, il fait parti des sulfonylurées (Glibenclamide, BIAM. 2002).

→ Mécanisme d'action.

Il augmente la libération d'insuline par le pancréas. En provoquant la fermeture au niveau des cellules bêta pancréatiques d'un canal potassique ATP dépendant, il induit une dépolarisation membranaire et l'ouverture de canaux calciques. L'entrée de calcium dans la cellule déclenche la libération d'insuline par exocytose.

Il pourrait aussi posséder une activité hypoglycémiante extrapancréatique, indépendante de la libération d'insuline et impliquant notamment une augmentation de la capture de glucose au niveau des cellules musculaires et adipeuses.

Une possible inhibition de la sécrétion du glucagon est évoquée, elle reste à confirmer (Glibenclamide, BIAM. 2002).

→ Effets recherchés.

L'effet hypoglycémiant débute 1 à 2 heures après l'administration orale, est maximum entre la 2^{ème} et la 3^{ème} heure, et dure 10 à 15 heures (Glibenclamide, BIAM. 2002).

→ Spécialités commercialisées en France (Dictionnaire Vidal. 2002).

Daonil®	Miglucan®
Daonil®Faible	Euglucan®
Hémi-Daonil®	

B. Le Glibenclamide et le diabète gestationnel.

Les antidiabétiques oraux pourraient constituer une autre alternative de traitement du diabète gestationnel cependant leur utilisation passée n'a pas attesté d'un rapport bénéfice / risque suffisamment satisfaisant.

En effet durant les années 1970, les sulfamides et la Metformine étaient utilisés au cours de la grossesse (Douglas, CP. 1967 ; Sutherland, HW. 1974). Devant la mise en évidence d'effets tératogènes rapportés chez la souris pour les traitements par chlorpropamide (Jackson, WPU. 1962 ; Douglas, CP. 1967 ; Smoak, JW. 1990) et tolbutamide (Jackson, WPU. 1962), les traitements par sulfamides hypoglycémisants ont été arrêtés pendant la grossesse. La metformine s'est révélée elle aussi tératogène comme les autres biguanides d'ailleurs (Denno, KM. 1994).

Ces dernières années des études ont tout de même évaluées les effets d'une nouvelle molécule administrée par voie orale : le Glibenclamide (aussi appelé le Glyburide, sulfamide dérivé de l'urée) qui semblerait donner des résultats favorables:

- Lim et al (Lim, JM. 1997) ont publié en 1997 les résultats d'une étude comparant le devenir de grossesses compliquées de diabète gestationnel traitées par Glibenclamide à celui de grossesses traitées de façon conventionnelle avec de l'insuline. La grossesse de 33 femmes ayant un diabète gestationnel traité par Glibenclamide (relayé par de l'insuline en cas d'échec) a été comparée à celle de 21 femmes ayant aussi un diabète gestationnel mais traité par insuline.

Les contrôles glycémiques, les taux d'accouchements prématurés, les hypoglycémies néonatales, la morbidité et la mortalité périnatales n'étaient pas statistiquement différentes dans les deux groupes. Cependant le nombre limité de femmes étudiées et la répartition non randomisées de ces femmes pour chaque traitement ont pu influencer les résultats. Malgré tout une petite différence, non significative a été notée entre les deux groupes, ce qui soulève quelques inquiétudes. Elle concerne une légère augmentation de la macrosomie fœtale dans le groupe traité par Glibenclamide.

Les résultats de cette étude ne sont pas complètement concluant quant à l'efficacité de cette molécule mais laissent déjà entrevoir quelques espoirs au sujet d'un traitement par antidiabétique oral.

- Langer et al (Langer, O. 2000) dans une étude récente rapportent des résultats plus favorables quant à l'utilisation du Glibenclamide. L'étude a porté sur 404 femmes enceintes dont la grossesse est compliquée de diabète gestationnel et nécessitant un traitement. Les patientes ont été choisies au hasard, entre 11 et 33 semaines d'aménorrhées pour recevoir soit un traitement par insuline soit un traitement par Glibenclamide : 201 femmes ont reçu du Glibenclamide et 203 ont été traitées par insuline.

Les résultats montrent dans cette étude que l'efficacité du traitement par sulfonylurée est comparable, en terme de contrôle glycémique, de poids de naissance et d'évolution obstétricale, au groupe sous insulinothérapie. Aucun accident tératogène ni hypoglycémique sévère n'est à déplorer. Néanmoins le traitement est instauré après la période sensible de l'organogenèse fœtale.

Le traitement a été inefficace dans 4 % des cas et les patientes ont dû avoir recours à l'insulinothérapie.

Au cours de cette étude, les recherches dans le sang du cordon, du médicament se sont avérées négatives. Le mécanisme permettant un faible passage placentaire de cette petite molécule, par rapport aux autres substances hypoglycémiantes, n'est pas clair. Le pKa, le poids moléculaire, la liposolubilité et la liaison aux protéines sont à prendre en compte, mais outre ces caractéristiques physiques et pharmacologiques l'importante liaison aux protéines plasmatiques et la faible demi-vie de cette molécule jouent un rôle déterminant dans ce faible passage placentaire (Koren, G. 2001).

Il semble en fait que le Glibenclamide ne passe pas la barrière placentaire expliquant vraisemblablement l'absence d'hypoglycémie néo-natale, ce qui était à déplorer avec les autres sulfamides.

L'absence de passage placentaire du Glibenclamide est néanmoins controversée chez le rat (Sivan, E. 1995). Sivan et al préconisent donc de considérer avec prudence le Glyburide comme agent hypoglycémiant dans le traitement du diabète gestationnel.

La confirmation de ces résultats cliniques séduisants par l'efficacité et la bonne tolérance maternelle et fœtale, pourrait révolutionner les modalités du traitement du diabète gestationnel.

CONCLUSION

A l'issue de cette étude bibliographique sur le thème du diabète gestationnel, il importe de souligner certains points :

→ Devant les risques que présente à la fois pour la mère et l'enfant le diabète gestationnel, le dépistage systématique entre 24 et 28 semaines d'aménorrhée de toutes les femmes enceintes semble être le meilleur choix pour toutes celles ne présentant aucun facteur de risque connu. Le dépistage devra être plus précoce dans le cas contraire et renouvelé après 28 semaines d'aménorrhée en cas de négativité du premier test.

→ Le choix des tests, de dépistage et de diagnostic, se porte actuellement en France sur ceux les mieux évalués : test de surcharge par prise de 50g de glucose (en utilisant les valeurs seuils offrant le plus de sécurité c'est-à-dire 1.3g/l selon les recommandations de l'ALFEDIAM) suivi si nécessaire d'une HPGO à 100g de glucose. Mais en 2003, les résultats de l'HAPO study qui teste une méthode en un temps (charge glucosée de 75 g de glucose et mesure de la glycémie à jeun et à 2 heures) visant à simplifier le diagnostic apporteront de précieuses informations quant à la pertinence des tests utilisés et permettront peut-être de trouver un "consensus" dépistage international.

→ Il apparaît que la prise en charge doit être le plus rapide possible afin de ne pas laisser s'installer les troubles métaboliques. Elle est instaurée par une équipe médicale associant endocrinologue, gynécologue, diététicien(ne) et infirmier(e). Elle passe en première intention par des mesures hygiéno-diététiques et une auto-surveillance glycémique rigoureuse. En cas d'échec dans un délais de huit à quinze jours, l'insulinothérapie prend le relais, selon des schémas insuliniques utilisant principalement de l'insuline humaine ordinaire avant chaque repas et quelques fois de l'insuline humaine d'action intermédiaire le soir au coucher. L'utilisation des analogues de l'insuline n'est pas autorisée en France actuellement cependant les résultats de récentes études ne semblent pas la contre-indiquer durant la grossesse.

Enfin les antidiabétiques oraux, jusqu'alors exclus du traitement du diabète gestationnel de part leurs effets tératogènes, semblent présenter, notamment d'après les travaux de Langer et al publiés en 2000, un intérêt nouveau avec le Glibenclamide. Ce dernier pourrait peut être constituer une alternative à l'insuline, cependant des travaux complémentaires paraissent nécessaires.

BIBLIOGRAPHIE

AGENCE NATIONALE POUR LE DEVELOPPEMENT DE L'EVALUATION MEDICALE (France).

Guide de surveillance de la grossesse.
Paris : ANDEM, 1996.

ANASTASIOU, E. ALEVIZAKI, M. GRIGORAKIS, SJ et al.
Decreased stature in gestational diabetes mellitus.
Diabetologia, 1998, 41(9), p. 997-1001.

ANTTILA, L. KARJALA, K. PENTTILA, RA et al.
Polycystic ovaries in women with gestational diabetes.
Obstetrics and Gynecology, 1998, 92(1), p. 13-16.

ARDAWI, MS. NASRAT, HA. JAMAL, HS et al.
Screening for gestational diabetes mellitus in pregnant females.
Saudi Medical Journal, 2000, 21(2), p. 155-160.

AUGUSTIN-PASCALIS, I.
Diabète et grossesse [en ligne].
Disponible sur : <www.esculape.com/endocrino/grossessediabete2.html> (Consulté le 15/02/2001).

BENAVENT, B.
Le diabète gestationnel [en ligne].
Disponible sur : <www.femiweb.com> (Consulté le 21/04/2002)

BERKUS, MD. XENAKIS, E. LANGER, O.
Glucose tolerance test periodicity as a descriptor of glucose tolerance abnormality.
Obstetrics and Gynecology, 1992, 79, p. 931-935.

BOULVAIN, M.
Diagnostic et prise en charge du diabète gestationnel à la Maternité de Genève [en ligne].
Disponible sur : <<http://matweb.hcuge.ch/matweb/obst/ob-fiches-attitude/diabete.htm>> (consulté le 01/02/2001).

BROWN, DC. BYRNE, CD. CLARK, PM et al.
Height and glucose tolerance in adult subjects.
Diabetologia, 1992, 34(7), p. 531-533.

BUYSSCHAERT, M.
Diabétologie clinique.
Bruxelles : Ed. De Boeck Université, 1998.

CESA, F. MARIANI, S. FAVA, A et al.
The use of vegetal fibers in the treatment of diabetes and/or excessive weight gain during pregnancy.
Minerva Ginecologica, 1990, 42(6), p. 271-274.

CLARK, CM. QUI, C. AMERMAN, B et al.

Gestational diabetes : should it be added to the syndrom of insulin resistance?
Diabetes Care, 1997, 20(5), p. 867-871.

COUGHLAN, MT. OLIVA, K. GEORGIOU, HM et al.

Glucose-induced release of tumor necrosis factor-alpha from human placental and adipose tissues in gestational diabetes mellitus.
Diabetic Medecine, 2001, 18(11), p. 921-927.

COUSINS, L.

Insulin sensitivity in pregnancy.
Diabetes, 1991, 40 Suppl 2, p. 39-43.

DALFRA, MG. LAPOLLA, A. MASIN, M et al.

Antepartum and early postpartum predictors of type 2 diabetes development in women with gestational diabetes mellitus.
Diabetes & Metabolism, 2001, 27(6),p. 675-680.

DENNO, KM. SADLER, TW.

Effects of the biguanide class of oral hypoglycemic agents on mouse embryogenesis.
Teratology, 1994, 49, p. 260-266.

DICTIONNAIRE VIDAL.

Paris: Ed. du Vidal, 78^{ème} édition, 2002.

DORNHORST, A. PATERSON, CM. NICHOLLS, JS et al.

High prevalence of gestational diabetes in women from ethnic minority groups.
Diabetic Medecine, 1992, 9(9), p. 820-825.

DOUGLAS, CP. RICHARDS, R.

Use of chlorpropamide in the treatment of diabetes in pregnancy .
Diabetes, 1967, 17, p. 60-61.

DURON-F.

Le diabète gestationnel [en ligne].

Disponible sur : <www.gyneweb.fr/Sources/revues/reference/V2N2/diabegest.html.2001>
(Consulté le 01/ 02 / 2001).

FENICHEL, P. HIERONIMUS, S. GILLET, JY et al.

Diabète gestationnel. In: Encyclopédie médicochirurgicale: Endocrinologie et Nutrition.
[mise à jour 1999].

FISCHER, JE. SMITH, RS. LAGRANDEUR, R et al.

Gestational diabetes mellitus in women receiving adrenergics and corticosteroids for threatened preterm delivery.
Obstetrics and Gynecology, 1997, 90(6), p. 880-883.

FONTAINE, P.

Les excursions glycémiques postprandiales de la femme diabétique enceinte.
Diabetes & Metabolism, 2000, 26, suppl.2, p.16-19.

FORSBACH, G. TAMEZ-PEREZ, HE. VARQUEZ-LARA, J.
Glucose intolerance in pregnant women and its effects on newborn outcomes.
Diabetes Care, 1998, 21(5), p. 873-874.

FOURNIE, A.
Le diabète gestationnel Recommandations.
Diabetes & Metabolism, 1997, 23, p.48-52.

FOURNIE, A.
Diabète et grossesse. In : Recommandations pour la pratique clinique [en ligne].
Disponible sur : <www.cngof.asso.fr> (consulté le 21/04/2002).

FRASER, D. WEITZMAN, S. LEIBERMAN, JR et al.
Gestational diabetes among Bedouins in Southern Israel: comparison of prevalence and neonatal outcomes with the jewish population.
Acta Diabetologica, 1994, 31, p. 78-81.

GARNIER, M. DELAMARE, V. DELAMARE, J et al.
Dictionnaire des termes de médecine. 26^e ed.
Paris: Ed.Maloine, 2000.

GILLES, R.
Communication chimique. In: Université de Liège. Laboratory of animal physiology [en ligne].
Disponible sur: <www.ulg.ac.be/physioan/chapitre/ch9s2b.htm.2001> (Consulté le 28/09/2001).

GLIBENCLAMIDE. In : Banque d'Informations Automatisées sur les Médicaments [en ligne].
Disponible sur : <www.biam2.org/www/Sub2258.html> (consulté le 02/06/02).

GOFFINET, F. VALLEE, S.
Valeur diagnostique des différentes stratégies de dépistage du diabète gestationnel.
Diabetes & Metabolism, 1997, 23, p. 17-23.

GRIMALDI, A. SACHON, C. BOSQUET, F.
Les diabètes: comprendre pour traiter.
Paris : Ed. Médicales internationales, 1993.

HARDER, T. PLAGEMANN, A.
A role for gestational diabetes in the excess maternal transmission of type 2 diabetes?
Diabetes care, 2000, 23(3), p. 431-432.

HARRIS, B. CAULFIELD, LE. SUGAMON, ME et al.
The epidemiology of diabetes in pregnant native canadian. A risq profile.
Diabetes care, 1997, 20 (9), p. 1422-1425.

HOIRIIS NIELSON, J. NIELSO, V. MOLSTED PEDERSON, L et al.
Effects of pregnancy hormones on pancreatic islets in organ culture.
Acta Endocrinologica (Copenhagen), 1986, 111(3), p. 336-341.

- HO YUEN, B. CANNON, W. LEWIS, J et al.
A possible role for prolactin in the control of human chorionic gonadotrophin and estrogen secretion by the fetoplacental unit.
American Journal of Obstetrics and Gynecology, 1980, 136(3), p. 286-291.
- IGLESIAS-BARREIRA, V. AHN, MT. REUSENS, B et al.
Pre- and postnatal low protein diet affect pancreatic islet blood flow and insulin release in adults rats.
Endocrinology, 1996, 137, p. 3797-3801.
- ILIC, S. JOVANOVIC, L. PETTITT, DJ.
Comparison of the effect of saturated and monounsaturated fat on postprandial plasma glucose and insulin concentration in women with gestational diabetes mellitus.
American Journal of Perinatology, 1999, 16(9), p. 489-495.
- JACKSON, WPU, CAMPBELL, GD. NOTELOVITZ, M et al.
Tolbutamide and chlorpropamide during pregnancy in human diabetics.
Diabetes, 1962, 11, Suppl 1, p. 98-101.
- JANG, HC. MIN, HK. LEE, HK et al.
Short stature in Korean women: a contribution to the multifactorial predisposition to gestational diabetes mellitus.
Diabetologia, 1998, 41(7), p. 778-783.
- JIMENEZ-MOLEON, JJ. BUENO-CAVANILLAS, A. LUNA-DEL-CASTILLO, JD et al.
Predictive value of a screen for gestational diabetes mellitus: influence of associated risk factors.
Acta Obstetrica et gynecologica Scandinavica, 2000, 79(11), p. 991-998.
- JOVANOVIC, L.
Time to reassess the optimal dietary prescription for women with gestational diabetes.
The American Journal of Clinical Nutrition, 1999, 70(1), p. 3-4.
- JOVANOVIC, L. HUGO, K.
Treatment and course of gestational diabetes mellitus. *In: UpToDate®* [en ligne].
Disponible sur: <www.uptodate.com> (consulté le 30/12/2000).
- JOVANOVIC-PETERSON, L. PETERSON, CM.
Is exercise safe or useful for gestational diabetic women?
Diabetes, 1991 a, 40, suppl. 2, p. 179-181.
- JOVANOVIC-PETERSON, L. PETERSON, CM. REED, GF et al.
Maternal post-prandial blood glucose levels predict birth weight: the diabetes in early pregnancy study. The national institute of child health and human development in early pregnancy study.
American Journal of Obstetrics and Gynecology, 1991 b, 164, p. 103-111.
- JOVANOVIC, L. PETTITT, DJ.
Gestational diabetes mellitus.
JAMA, 2001, 286(20), p. 2516-2518.

KAUTZKY-WILLER, A. PRAGER, R. WALDHAUSL, W et al.
Pronounced insulin resistance and inadequate beta-cell secretion characterize lean gestational diabetes during and after pregnancy.
Diabetes Care, 1997, 20(11), p. 1717-1723.

KJOS, SL. SCHAEFER-GRAF, U. SARDESI, S et al.
A randomized controlled trial using glycemic plus fetal ultrasound parameters versus glycemic parameters to determine insulin therapy in gestational diabetes with fasting hyperglycemia.
Diabetes Care, 2001, 24(11), p. 1904-1910.

KOPP, HP. FESTA, A. KRUGULER, W et al.
Low levels of Sex-Hormone-Binding Globulin predict insulin requirement in patients with gestational diabetes mellitus.
Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes, 2001, 109(7), p 365-369.

KOREN, G.
Glyburide and fetal safety ; transplacental pharmacokinetic considerations.
Reproductive Toxicology, 2001, 15(3), p. 227-229.

KUHL, C.
Etiology and pathogenesis of gestational diabetes.
Diabetes care, 1998, 21 Suppl 2, p. B19-26.

LANGER, O. BERKUS, M, BRUSTMAN, L et al.
Rationale for Insulin Management in Gestational Diabetes Mellitus.
Diabetes, 1991, 40 , Suppl 2, p. 186-190.

LANGER, O. CONWAY, DL, BERKUS, MD et al.
A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus.
The New England Journal of Medecine, 2000, 343(16), p. 1134-1138.

LANVIN, JP.
Screening of highnsk and general populations for gestational diabetes. Clinical application and cost analysis.
Diabetes, 1985, 34, Suppl 2, p. 24-27.

LASSANDRE-S.
Dépistage systématique et prise en charge optimisée du diabète gestationnel : première évaluation au CHU de Limoges, après 3 ans de pratique.
Thèse médecine. Limoges: Faculté de médecine et pharmacie, 2001.

LASSMANN-VAGUE, V. BASDEVANT, A. CATHELINÉAU, G et al.
Grossesse et contraception chez la femme diabétique. Diabète gestationnel.
Diabetes & Metabolism, 1996, 22, p. 459-469.

LE DIABETE GESTATIONNEL. In : DIABSURF [en ligne].
Disponible sur : <<http://diabsurf.free.fr/Mnl/Fem/Dgest.htm>> (Consulté le 21/04/2002).

LEFEBVRE, P. RENARD, E. BRINGER, J.

Diabète et grossesse.

Cahier de nutrition et de diététique, 1999, 34 (hors série), p. 144-149.

LIM, JM. TAYOB, Y. O'BRYEN, PM. SHAW, RW.

A comparison between the pregnancy outcome of women with gestation diabetes treated with glibenclamide and those treated with insulin.

Medical Journal of Malaysia, 1997, 52(4), p. 377-381.

L'INSULINE. In : DIABSURF. [en ligne].

Disponible sur : <<http://diabsurf.free.fr/Mnl/Tt/Ins.htm>> (Consulté le 29/05/2002).

LUCAS, M.J. LOWET, W. BOWE, L. MC INTIRED, D.

Class A1 gestational diabetes: a meaningful diagnosis?

Obstetrics and Gynecology, 1993, 82, p. 260-265.

MAJOR, CA, HENRY, JM. DE VECIANA, M et al.

The effects of carbohydrates restriction in patients with diet-controlled gestational diabetes.

Obstetrics and Gynecology, 1998, 91(4), p. 600-604.

MALLET, B. VIALETES, B. AGHER, JP.

Les moyens et les buts du dépistage du diabète gestationnel.

Revue Française d'Endocrinologie Clinique, 1990, 31, p. 85-94.

MARRET, H. MAILLOT, F.

Dépistage et prise en charge du diabète gestationnel [en ligne].

Disponible sur : <www.med.univ-tours.fr/finc/Pages/JS2000maillot.html>. (Consulté le 01/02/ 2001).

McFARLAND, MB. LANGER, O. CONWAY, DL. BERKUS, MD.

Dietary therapy for gestational diabetes: how long is long enough?

Obstetrics and Gynecology, 1999, 93(6), p.978-982.

MICHAELS, RL. SORENSON, RL. PARSONS, JA. SHERIDAN, JD.

Prolactin enhances cell-to-cell communication among beta-cells in pancreatic islets.

Diabetes, 1987, 36(10), p. 1098-1103.

MIROUZE, J. MONNIER, L. COLLARD, F.

Précis de diabétologie

Paris : Ed Masson, 1977.

MOSES, RG. MOSES, J. KIGHTS, S.

Birth weight of women with gestational diabetes.

Diabetes care, 1999, 22 (7), p. 1059-1062.

NARAYAN, S. AGGARWAL, R. DEORARI, AK. PAUL, VK.

Hypoglycemia in the newborn.

Indian Journal of Pediatrics, 2001, 68(10), p. 963-965.

- NORD, E. HANSON, U. PERSSON, B.
Blood glucose limits in the diagnosis of impaired glucose tolerance during pregnancy.
Obstetrics and Gynecology, 1995, 74, p. 589-593.
- ORAL, E. CAGDAS, A. GEZER, A et al.
Perinatal and maternal outcomes of fetal macrosomia.
European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology, 2001, 99(2), p. 167-171.
- PERLEMUTER, L. COLLIN DE L'HORTER, G.
Diabète et maladies métaboliques.
Paris : Ed Masson , 1995.
- PETERSON, CM. JOVANOVIC-PETERSON, L.
Percentage of carbohydrate and glycemic response to breakfast, lunch, and dinner in women with gestational diabetes.
Diabetes, 1991, 40 Suppl 2, p. 172-174.
- ROMON, M. NUTTENS, MC. VANBERGUE, A et al.
Higher carbohydrate intake is associated with decreased incidence of newborn macrosomia in women with gestational diabetes.
Journal of the American Dietetic Association, 2001, 101(8), p. 897-902.
- SIMMONS, D. THOMPSON, CF. CONROY, C. SCOTT, DJ.
Use of insulin pumps in pregnancies complicated by type 2 diabetes and gestational diabetes in multiethnic community.
Diabetes Care, 2001, 24(12), p. 2078-2082.
- SIVAN, E. FELDMAN, B. DOLITZKI, M et al.
Glyburide crosses the placenta in vivo in pregnant rats.
Diabetologia, 1995, 38(7), p.753-756.
- SIVAN, E. MAMAN, E. HOMKO, CJ et al.
Impact of fetal reduction on the incidence of gestational diabetes.
Obstetrics and Gynecology, 2002, 99(1), p. 91-94.
- SIVAN, E. WEISZ, B. HOMKO, CJ et al.
One or two hours postprandial glucose measurements: are they the same?
American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2001, 185(3), p.604-607.
- SMOAK, JW. SADLER, TW.
Embryopathic effects of short-term exposure to hypoglycemia in mouse embryos in vitro.
American Journal of Obstetrics and Gynecology, 1990, 163, p.619-624.
- SOLOMON, CG. WILLET, WC. CAREY, VJ et al.
A prospective study of pregravid determinants of gestational diabetes mellitus.
JAMA, 1997, 278(13), p. 1078-1083.

TCHOBROUTSKY, C.

Grossesse et diabète (y compris le diabète gestationnel).
La revue du praticien, 1998, 48, p. 93-97.

TEISSIER, MP.

Le diabète gestationnel. In : "Symposium international de diabétologie, Synthèse du 17^{ème} congrès de la fédération internationale du diabète".
Paris : Ed. Scientifiques et Médicales, Elsevier SAS. 2001.

THUILLIERE, A.

Actualités en Pharmacie et Biologie clinique. Le diabète sucré.
Paris : Ed. Varia, 1987.

THOMAS-DESROUSSEAU, P.

Grossesse et diabète. Diagnostic, complications, principes du traitement.
Impact internat, Mars 1999, p. 241-247.

TORTORA, GJ. GRABOWSKI, SR.

Principes d'anatomie et de physiologie.
Bruxelles : Ed De Boeck université, 1994.

VERIER-MINE, O. VAMBERGUE, A. NUTTENS, MC et al.

First french large scale screening of gestational diabetes.
Diabetologia, 1994, 37, A58.

VOHR, Br. Mc GARVEY, ST.

Growth patterns of large-for-gestational-age and appropriate-for-gestational-age infants of gestational diabetic mothers and control mothers at age 1 year.
Diabetes care, 1997, 20(7), p. 1066-1072.

VOHR, Br. Mc GARVEY, ST. TUCKER, R.

Effects of maternal gestational diabetes on offspring adiposity at 4-7 years of age.
Diabetes care, 1999, 22(8), p. 1284-1291.

WILSON, JD.

Gestational diabetes: universal or selective screening?
Medical Journal of Australia, 2001, 174, p. 113-114.

WONG, L. TAN, AS.

The glucose challenge test for screening gestational diabetes in pregnant women with no risk factors.
Singapore Medical Journal, 2001, 42(11), p. 517-521.

TABLE DES MATIERES

PLAN.....	6
ABREVIATIONS.....	8
INTRODUCTION.....	9
I. Définition.....	11
II. Epidémiologie.....	11
III. Problématique.....	12
PARTIE I.....	13
I. Régulation hormonale de la glycémie.....	14
A. Insuline et glucagon.....	14
B. Contrôle de la sécrétion des hormones de glyco-régulation.....	17
1. Insuline.....	17
2. Glucagon.....	18
C. Effets de l'insuline et du glucagon.....	19
1. Insuline.....	19
2. Glucagon.....	20
II. Les processus métaboliques de l'état post-prandial et de l'état de jeûne.....	20
A. L'état post-prandial.....	20
B. L'état de jeûne.....	23
III. Modifications physiologiques au cours de la grossesse.....	25
A. Les modifications métaboliques.....	25
B. Les modifications hormonales.....	27
1. L'insuline.....	27
2. L'hormone chorionique somatotrope (hCS) ou hormone placentaire lactogène.....	27
3. Les oestrogènes.....	28
4. La progestérone.....	28
5. Le cortisol.....	28
6. La prolactine.....	29
7. Le glucagon.....	29
C. Insulino-résistance périphérique.....	30
IV. Physiopathologie du diabète gestationnel.....	31
V. Conséquences du diabète gestationnel : intérêt du dépistage.....	33
A. Conséquences à court terme.....	33
1. Chez l'enfant.....	33
2. Chez la mère.....	38
B. Conséquences à long terme.....	41
1. Chez l'enfant.....	41
2. Chez la mère.....	44
PARTIE II.....	47
I. Dépistage du diabète gestationnel.....	48
A. Facteurs de risque.....	48
B. Quand dépister le diabète gestationnel ?.....	54
C. Comment dépister et diagnostiquer le diabète gestationnel ?.....	55
1. Les tests de dépistage.....	55
a) Le test de dépistage de O'Sullivan.....	55
b) Les autres méthodes de dépistage.....	57
2. Les tests diagnostiques.....	59
a) Hyperglycémie provoquée par voie orale (HPGO) à 100g de glucose.....	59

b) Hyperglycémie provoquée par voie orale à 75g de glucose selon les critères de l'OMS.....	61
c) Hyperglycémie provoquée par voie orale à 75g de glucose selon les critères de l'EASD.....	62
d) Discussion.....	63
3. Conclusion.....	65
II. Prise en charge d'un diabète gestationnel après son diagnostic.....	68
A. Première visite.....	68
B. Surveillance et visites ultérieures.....	70
1. Surveillance diabétologique.....	70
2. Surveillance obstétricale.....	71
PARTIE III.....	73
I. But et objectifs du traitement.....	74
A. But du traitement.....	74
B. Les objectifs du traitement.....	75
II. Les règles hygiéno-diététiques.....	76
A. L'enquête alimentaire.....	76
B. Les apports énergétiques.....	77
1. Apports quantitatifs et qualitatifs.....	77
a) Les glucides.....	79
b) Les protides.....	83
c) Les lipides.....	83
d) Les vitamines.....	85
2. Choix des aliments.....	85
3. Délais d'action du régime.....	87
C. L'exercice physique.....	87
III. L'auto-surveillance glycémique.....	89
A. Mesure des glycémies capillaires.....	90
1. Principe.....	90
2. Moyens de l'autocontrôle.....	92
B. Contrôle de la glycosurie.....	96
C. Recherche de la cétonurie.....	96
IV. Insulinothérapie.....	97
A. Quand doit-on introduire l'insulinothérapie ?.....	97
B. Quelles sont les insulines à utiliser ?.....	100
1. Quelques rappels à propos des insulines.....	100
a) Origine et obtention des différentes insulines.....	100
b) Classification des insulines.....	101
c) Unité de mesure.....	103
d) Administration des insulines.....	103
2. Les insulines utilisées au cours du diabète gestationnel.....	104
C. Schémas insuliniques.....	106
1. Insulinothérapie conventionnelle.....	106
2. Les pompes à insuline.....	106
D. Adaptations posologiques.....	107
V. Autre alternative de traitement : le Glibenclamide.....	108
A. Le Glibenclamide.....	108
B. Le Glibenclamide et le diabète gestationnel.....	109
CONCLUSION.....	111
BIBLIOGRAPHIE.....	113
TABLE DES MATIERES.....	121

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

BON A IMPRIMER N° 319

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

DUPUY (Delphine-Florence). — Actualités sur le diabète gestationnel : aspects médicaux. — 122 f. ; ill. ; tabl. ; 30 cm (Thèse : Pharm. ; Limoges ; 2002).

RESUME :

Le diabète gestationnel, trouble de la tolérance glucidique diagnostiqué pour la première fois au cours de la grossesse, résulte d'une mauvaise adaptation aux modifications métaboliques de la grossesse que sont insulino-résistance et hyperinsulinisme.

Cette pathologie, affectant un nombre non négligeable de femmes enceintes, peut avoir de graves complications à court et à long terme chez le fœtus et chez la mère avec une mortalité fœtale avoisinant 2 %. De nombreuses controverses persistent pourtant au sujet des méthodes diagnostiques et de la population à dépister, certaines femmes présentant des facteurs de risque. Le moment du dépistage semble plus consensuel et se situe entre 24 et 28 semaines d'aménorrhée.

Le traitement est basé sur une prise en charge sans délai, dès le diagnostic, par une équipe pluridisciplinaire. Elle comporte des mesures hygiéno-diététiques associées à une auto-surveillance de la glycémie 5 à 7 fois/jour. L'insulinothérapie, traitement conventionnel du diabète gestationnel, prend le relais en cas d'échec du régime seul. Les anti-diabétiques oraux, de par leurs effets tératogènes, n'ont pas été utilisés jusqu'à aujourd'hui, mais de récentes données concernant le Glibenclamide semblent ouvrir une voie nouvelle au traitement du diabète gestationnel.

MOTS CLES :

- Diabète gestationnel.
- Régulation glycémique.
- Macrosomie.
- Insulinothérapie gravidique.
- Glibenclamide.

JURY :

- Président : Monsieur le Professeur HABRIOUX.
Directeur de Thèse : Madame le Docteur TEISSIER.
Juges : Madame FAGNERE.
Monsieur BLONDEAU.