

UNIVERSITÉ DE LIMOGES

FACULTÉ DE PHARMACIE

ANNÉE 2011

THÈSE N°

**GROSSESSE ET DIABÈTES: CONNAISSANCES ACTUELLES ET
NOUVELLES RECOMMANDATIONS**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

le 14 décembre 2011

par

Charlotte BORY

née le 30 novembre 1987, à Guéret

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. le Professeur J. BUXERAUDPrésident
Mme F. MARRE-FOURNIER, Maître de conférences.....Directrice de thèse
Mme K. BEAUBRUN-GIRY, Maître de conférencesJuge
M. L. DURENGUE, Docteur en Pharmacie.....Juge

FACULTÉ DE PHARMACIE
LISTE DU CORPS ENSEIGNANT

DOYEN DE LA FACULTÉ : Monsieur le Professeur Jean-Luc **DUROUX**
1^{er} VICE-DOYEN : Madame Catherine **FAGNERE**, Maître de Conférences
2^{ème} VICE-DOYEN : Monsieur Serge **BATTU**, Maître de Conférences

PROFESSEURS :

BENEYTOU Jean-Louis	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
BOTINEAU Michel	BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACOTECHNIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DREYFUSS Gilles	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DUROUX Jean-Luc INFORMATIQUE	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES,
LOUDART Nicole	PHARMACOLOGIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIENE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE

MAITRES DE CONFÉRENCES :

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACOTECHNIE
BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude INFORMATIQUE	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES,
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
COURTIOUX Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
DELEBASSEE Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
LOTFI Hayat	TOXICOLOGIE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
SIMON Alain	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
TROUILLAS Patrick INFORMATIQUE	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES,
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE
VIGNOLES Philippe INFORMATIQUE	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES,
<u>PROFESSEUR CERTIFIÉ</u> :	
MARBOUTY Jean-Michel	ANGLAIS

REMERCIEMENTS

Je remercie Monsieur le Professeur Jacques BUXERAUD, Professeur de Chimie organique et thérapeutique à la Faculté de Pharmacie de Limoges, de m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de ma sincère gratitude pour la qualité de votre enseignement tout au long de ces années.

Je remercie Madame Françoise MARRE-FOURNIER, Maître de conférences à la Faculté de Pharmacie de Limoges, de m'avoir fait l'honneur de diriger ce travail. Un grand merci pour votre disponibilité, votre patience et la qualité de vos conseils. Soyez assurée de toute ma reconnaissance.

Je remercie Madame Karine BEAUBRUN-GIRY, Maître de conférences à la Faculté de Pharmacie de Limoges, de faire partie de ce jury et d'avoir lu mon travail avec beaucoup d'attention. Je vous remercie d'avoir partagé avec moi votre expérience, celle d'une jeune femme diabétique et maman d'un adorable petit bébé en parfaite santé.

Je remercie Laurent DURENGUE, Docteur en Pharmacie, de me faire l'honneur de participer à ce jury. Je vous remercie de m'avoir accueillie et formée pendant les six mois de stage officinal et ceux qui ont suivi. Un grand merci pour vos conseils, votre patience et votre gentillesse.

À mes parents, qui m'ont toujours soutenue et encouragée au cours de ces six années d'études. Grâce à vous, j'ai pu grandir et travailler dans des conditions idéales. Merci pour votre soutien indéfectible, dans tous mes projets, pour votre confiance et votre amour.

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS

SOMMAIRE

INTRODUCTION

PREMIERE PARTIE : GLYCORÉGULATION ET PHYSIOPATHOLOGIE DES ÉTATS DIABÉTIQUES

1. GLYCOREGULATION CHEZ LE SUJET SAIN
 - 1.1 Introduction
 - 1.2 Métabolisme du glucose
 - 1.3 Les hormones de la régulation glycémique
2. GLYCOREGULATION CHEZ LA FEMME ENCEINTE
 - 2.1 Les variations hormonales chez la femme enceinte
 - 2.2 Modifications du métabolisme glucidique chez la femme enceinte
3. PHYSIOPATHOLOGIE DU DIABETE GESTATIONNEL
 - 3.1 Diminution de l'insulinosécrétion
 - 3.2 Augmentation de l'insulinorésistance
4. PHYSIOPATHOLOGIE DES DIABETES DE TYPE 1 ET 2
 - 4.1 Diabète de type 1
 - 4.2 Diabète de type 2

DEUXIÈME PARTIE : DIABÈTE PRÉEXISTANT A LA GROSSESSE

1. ÉPIDEMIOLOGIE
 - 1.1 Épidémiologie des diabètes de type 1 et 2
 - 1.2 Épidémiologie des grossesses chez les femmes diabétiques de type 1 ou de type 2
2. RISQUES POUR L'ENFANT
 - 2.1 Rappels d'embryologie
 - 2.2 Complications embryonnaires et fœtales
 - 2.3 Complications obstétricales et néonatales

2.4 Risques pour l'enfant à long terme

3. RISQUES POUR LA MERE

3.1 Complications métaboliques aiguës au cours de la grossesse

3.2 Influence de la grossesse sur les complications chroniques du diabète

3.3 Retentissement du diabète sur le déroulement de la grossesse

4. PRISE EN CHARGE ET TRAITEMENT

4.1 Prise en charge préconceptionnelle : programmation de la grossesse

4.2 Prise en charge diabétologique au cours de la grossesse

4.3 Prise en charge diététique et nutritionnelle

4.4 Activité physique

4.5 Surveillance obstétricale et diabétologique

5. ACCOUCHEMENT

5.1 Menace d'accouchement prématuré

5.2 Modalités de l'accouchement

6. SUIVI POST-PARTUM

6.1 Prise en charge de la mère

6.2 Prise en charge du nouveau-né

TROISIÈME PARTIE: DIABETE GESTATIONNEL

1. DEFINITION

2. ÉPIDEMIOLOGIE

3. RISQUES POUR L'ENFANT

3.1 Conséquences fœtales et néonatales

3.2 Le devenir pédiatrique et les conséquences à long terme

4. RISQUES POUR LA MERE

4.1 Risques à court terme

4.2 Risques à long terme

5. TRAITEMENT ET PRISE EN CHARGE PENDANT LA GROSSESSE

5.1 Prise en charge diététique et nutritionnelle

5.2 Activité physique

5.3 Prise en charge diabétologique

6. ACCOUCHEMENT

6.1 Conduite de l'accouchement

6.2 Prise en charge de la mère

6.3 Prise en charge néonatale

7. POST-PARTUM ET SUIVI APRES LA GROSSESSE

7.1 Post-partum

7.2 Suivi endocrinologique

8. RETOUR SUR L'ÉPINEUX PROBLEME DU DEPISTAGE

8.1 Dépister ou ne pas dépister ?

8.2 Dépistage ciblé ou systématique ?

8.3 Dépistage en un temps ou deux temps ?

8.4 Quelles valeurs seuils utiliser ?

CONCLUSION

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

TABLE DES MATIERES

TABLE DES FIGURES

TABLE DES TABLEAUX

INTRODUCTION

Grossesse et diabète sont conjugués dans deux situations bien différentes. Dans le premier cas, le diabète est préexistant à la grossesse: il s'agit d'un diabète de type 1 ou de type 2. Dans le second cas, le diabète n'apparaît que pendant la grossesse, et disparaît après l'accouchement : on parle de diabète gestationnel.

Le diabète est une anomalie de la tolérance glucidique, qui entraîne une hyperglycémie chronique. Lors de la grossesse, une élévation anormale de la glycémie est pathogène pour l'enfant à naître. Le statut hormonal particulier peut également être néfaste pour la mère, et déséquilibrer un diabète préexistant. Une prise en charge étroite et un suivi rigoureux sont donc indispensables pour limiter les complications de ces grossesses « à haut risque ».

La grossesse de la femme diabétique est un sujet de préoccupation croissante car le diabète est une pathologie en pleine expansion. C'est un véritable problème de santé publique. La prévalence du diabète de type 2, parallèlement à l'épidémie d'obésité, ne cesse d'augmenter. Actuellement, 0,4 à 1,5% des femmes enceintes sont diabétiques et 3 à 6% des grossesses sont compliquées d'un diabète gestationnel.

Dans la première partie, nous étudierons les modifications du métabolisme glucidique chez la femme enceinte, diabétique ou non, et la physiopathologie du diabète gestationnel. La deuxième partie détaillera les risques inhérents à toute grossesse diabétique, tant pour l'enfant que pour la mère, ainsi que le traitement et la prise en charge nécessaires. Enfin, nous ferons le point sur les nouvelles recommandations concernant le dépistage et le suivi du diabète gestationnel.

PREMIÈRE PARTIE : GLYCORÉGULATION ET PHYSIOPATHOLOGIE DES ÉTATS DIABÉTIQUES

1. GLYCORÉGULATION CHEZ LE SUJET SAIN

1.1 Introduction

Le glucose est un substrat énergétique essentiel: c'est le "carburant" des cellules. Sa dégradation fournit de l'énergie sous forme d'adénosine triphosphate (ATP).

Les deux sources de glucose sont les glucides alimentaires et la production endogène, principalement hépatique.

Grâce à un système de régulation comparable à une balance, la glycémie (concentration du glucose dans le sang) varie peu au cours de la journée, même après les repas. On parle d'homéostasie glucidique. L'état d'équilibre est atteint lorsque les apports de glucose dans la circulation sanguine sont contrebalancés par le captage du glucose sanguin par les tissus utilisateurs de ce substrat. En cas de déséquilibre, la glycémie augmente ou diminue.

Chez le sujet sain à jeun, la glycémie est comprise entre 3,89 mmol/L (0,70 g/L) et 6,11 mmol/L (1,10 g/L).

1.2 Métabolisme du glucose

1.2.1 Sources de glucose

1.2.1.1 Glucides alimentaires

Les glucides sont des molécules organiques composées de carbone, d'oxygène et d'hydrogène. Ils étaient appelés hydrates de carbone. Leur formule chimique de base est $C_n(H_2O)_n$.

Généralement, les glucides sont classés selon leur degré de polymérisation en 4 catégories : les monosaccharides, les disaccharides, les oligosaccharides et les polysaccharides.

- Les monosaccharides sont les sucres les plus simples. On les subdivise en trioses, tétroses, pentoses, hexoses... selon la longueur de la chaîne carbonée. Le glucose (Fig. 1), le galactose et le fructose sont des hexoses de même formule $C_6H_{12}O_6$. Les deux premiers sont des isomères, ils possèdent une fonction aldéhydrique. Le dernier possède une fonction cétonique. Le glucose et le fructose sont présents dans les fruits et le miel. L'hydrolyse du lactose (disaccharide) contenu dans les produits lactés et le lait est la principale source de galactose.

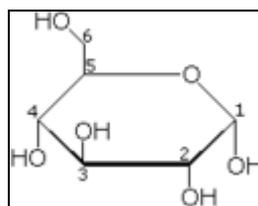


Figure 1: Glucose

(d'après WIKIPEDIA, 2011)

- Les disaccharides sont des glucides complexes, formés de deux molécules de monosaccharides identiques ou non. Parmi eux, on retrouve le saccharose (Fig. 2), composé d'une molécule de glucose et d'une molécule de fructose, le maltose (glucose + glucose) et le lactose (glucose + galactose). Le saccharose est présent dans les sucres de canne et de betterave, le sorgho et l'ananas.

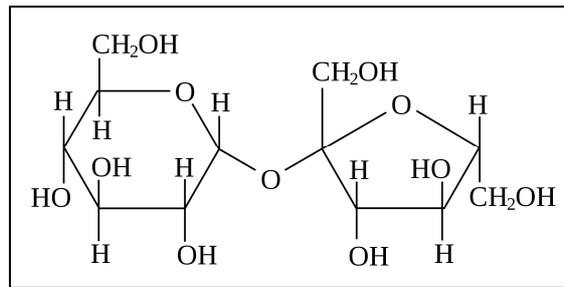


Figure 2: Saccharose

(d'après WIKIPEDIA, 2002)

- Les oligosaccharides renferment entre 3 et 10 molécules de monosaccharides.
- Les polysaccharides sont composés de plus de 10 molécules de monosaccharides. Parmi eux, on retrouve les amidons, les dextrines et le glycogène. L'amidon est un homopolymère de glucose. Les deux constituants de l'amidon sont l'amylose et l'amylopectine, qui sont formés de 24 à 30 résidus de glucose. Les aliments riches en amidon sont les céréales, les légumes et les pommes de terre. Les dextrines sont produites lors de l'hydrolyse partielle de l'amidon (MURRAY, 1995).

La digestion des glucides alimentaires est une suite de réactions enzymatiques dont le but est d'obtenir des molécules les plus simples possible. Comme les polyosides ne peuvent pas être absorbés tels quels au niveau de l'intestin, ils doivent être hydrolysés. Seuls les oses tels que le glucose, le galactose, le fructose et le sorbitol sont absorbables par la muqueuse intestinale (PERLEMUTER, 2003).

Ainsi, après un repas, les glucides contenus dans l'alimentation subissent une hydrolyse au niveau du tube digestif. La première étape, la digestion salivaire, s'effectue grâce à une enzyme : l'amylase. Elle hydrolyse les longues chaînes d'amidon en polysaccharides plus petits et en disaccharides. La deuxième étape, la digestion intestinale, se déroule dans le jéjuno-iléon puis dans l'intestin grêle. Elle aboutit à la formation de monosaccharides. De nombreuses enzymes telles que l'amylase, la maltase, la saccharase, la lactase et l'isomaltase sont impliquées (PERLEMUTER, 2003). Par exemple, la maltase hydrolyse le maltose en deux molécules de glucose. Le lactose, sous l'action de la lactase, donnera une molécule de glucose et une molécule de galactose, elle-même convertie en glucose dans le foie (DELARUE, 2004). Le glucose est ensuite libéré dans la circulation sanguine: la glycémie augmente. On parle d'hyperglycémie post-prandiale.

1.2.1.2 Production systémique de glucose

La seconde source de glucose est la production endogène. Elle est primordiale, notamment en période de jeûne: elle permet de maintenir la glycémie dans des valeurs normales.

Seuls le foie, les reins et l'intestin sont capables de produire du glucose. Ils possèdent dans leurs tissus une enzyme spécifique, la glucose-6-phosphatase, qui permet l'hydrolyse du glucose-6-phosphate (forme d'utilisation du glucose par la cellule) en glucose. Le glucose est libéré dans la circulation sanguine et utilisé par d'autres tissus (GRIMALDI, 2005).

- Le foie

C'est l'organe qui contribue de façon majoritaire à la production de glucose. Il possède la particularité de pouvoir stocker le glucose en excès sous forme de glycogène (polymère de glucose), et de l'hydrolyser en cas de besoin. Le foie constitue donc des réserves énergétiques, disponibles à tout moment.

Deux voies métaboliques (Fig. 3) participent de façon équivalente à la production hépatique du glucose:

- la glycogénolyse, voie de dégradation du glycogène en glucose ;
- la néoglucogenèse, voie de synthèse du glucose à partir de composés non glucidiques : acides aminés glucoformateurs (asparagine, aspartate, glutamine, proline, arginine, histidine, etc.), glycérol (issu des triglycérides) et lactate (MURRAY, 1995).

Lors d'un jeûne, la glycogénolyse permet de libérer du glucose stocké sous forme de glycogène. Mais, au fur et à mesure, les réserves en glycogène s'épuisent: la glycogénolyse devient impossible. L'unique voie de production du glucose est alors la néoglucogenèse. C'est la seule capable de fournir à l'organisme du glucose lorsque l'apport alimentaire glucidique est insuffisant (MURRAY, 1995).

Après une nuit de jeûne, la néoglucogenèse représente 30 à 50% de la production de glucose. Ce pourcentage augmente avec la durée du jeûne.

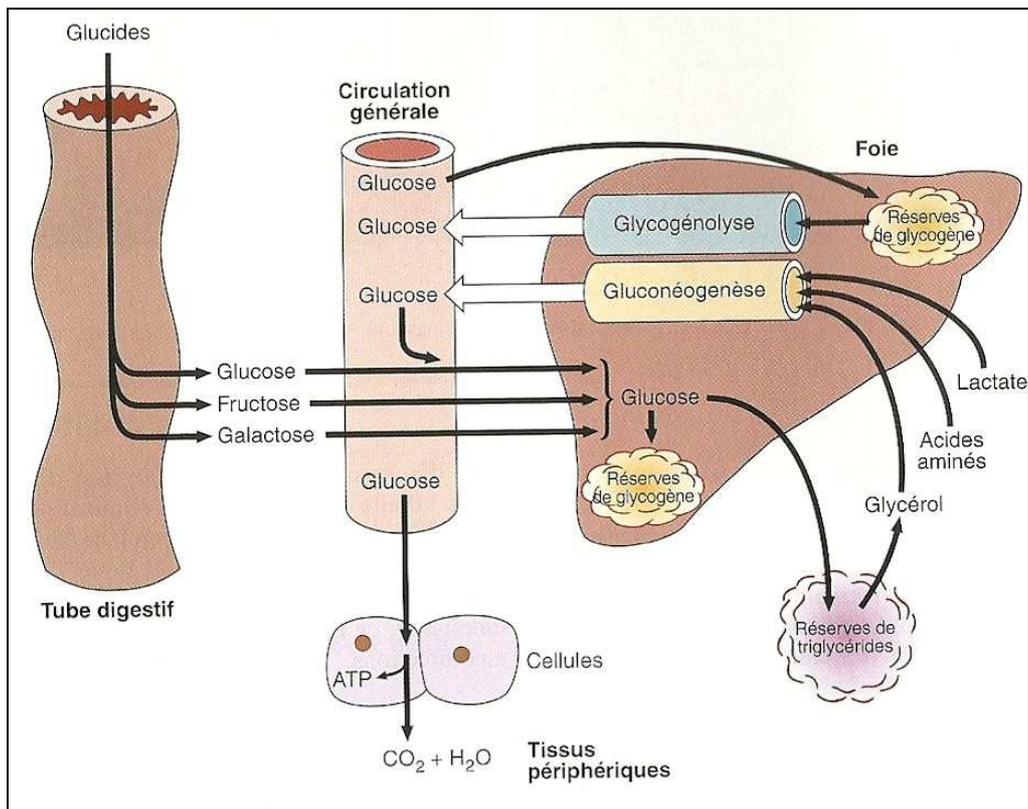


Figure 3: Homéostasie glucidique

(d'après VAUBOURDOLLE, 2004)

La production hépatique de glucose n'est pas constante. Le foie est capable d'adapter sa production en fonction de la glycémie, et donc des besoins de l'organisme. On parle d'autorégulation hépatique. Ainsi, lorsque la glycémie est trop élevée, la production hépatique de glucose est réduite. Après absorption de 100 g de glucose, elle diminue de 60% dans les 3 heures (GRIMALDI, 2005). En revanche, lorsque les apports glucidiques alimentaires sont insuffisants, le foie augmente sa production pour apporter à l'organisme le glucose endogène nécessaire à son fonctionnement. Après une nuit de jeûne, il produit à lui seul 60 à 80% du glucose (SEEMATTER, 2009).

- Le rein

Le rein contribue à la production de glucose par néoglucogénèse. C'est la seule voie métabolique possible pour cet organe car il ne possède pas de réserves de glycogène. En période de jeûne, il fournit 25% du glucose libéré dans la circulation (GRIMALDI, 2009).

- L'intestin

Depuis de nombreuses années, seuls le foie et le rein étaient considérés comme capables de produire du glucose. Récemment, des études ont montré que, dans certaines conditions, l'intestin grêle exprimait la glucose-6-phosphatase (qui permet l'hydrolyse du glucose-6-phosphate en glucose), et les enzymes de la néoglucogenèse. C'est le cas lors d'un jeûne prolongé.

Chez le rongeur, la production intestinale de glucose représente 20 à 25% de la production endogène de glucose dans cette situation (GRIMALDI, 2009).

- Le muscle

Le muscle, quant à lui, possède un statut particulier. Au repos, il constitue des réserves de glucose sous forme de glycogène. Mais ces réserves ne pourront pas profiter aux autres organes: les muscles stockent le glucose pour leur propre usage. En effet, comme ils ne possèdent pas de glucose-6-phosphatase, le glucose stocké ne peut pas être libéré dans la circulation sanguine (HECKETSWEILER, 2004).

Lors d'un exercice physique, la glycogénolyse intramusculaire dégrade le glycogène en glucose-1-phosphate, lequel est converti en glucose-6-phosphate. La glycolyse musculaire permet ensuite de dégrader le glucose-6-phosphate et de produire de l'énergie sous forme d'ATP.

1.2.2 Transport du glucose dans les tissus

Le transport du glucose de l'extérieur des cellules vers le milieu cytoplasmique s'effectue grâce à des transporteurs du glucose (Tab. 1), appelés GLUT (*Glucose Transporter*). Ce sont des protéines transmembranaires. Leur expression est variable selon les tissus.

La quantité de glucose transportée dans une cellule dépend de deux facteurs :

- le nombre de transporteurs présents à la surface de la cellule
- le Km du transporteur, ou constante de Michaelis, qui définit la manière dont le transport de glucose varie selon la concentration de glucose dans le milieu.

Tableau 1: Caractéristiques des différents transporteurs du glucose

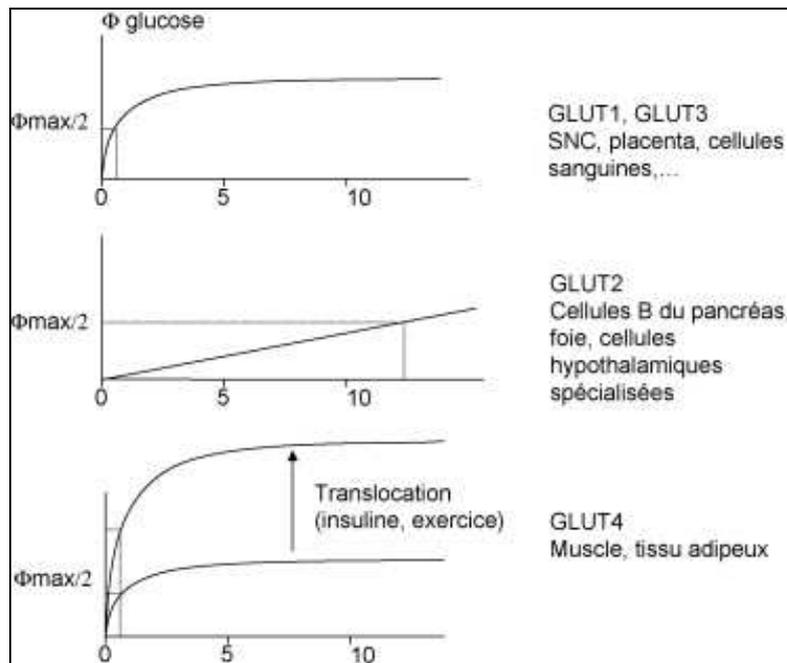
(d'après SEEMATTER, 2009 et GRIMALDI, 2009)

Nom du transporteur	Distribution tissulaire	Km	Affinité du transporteur pour le glucose
GLUT-1	Erythrocytes, placenta, cerveau	1 mmol/L	Elevée
GLUT-2	Foie, rein, intestin, cellules β -pancréatiques	20 mmol/L	Faible
GLUT-3	Cerveau	1,6 mmol/L	Très élevée
GLUT-4	Tissus insulinosensibles : muscle squelettique, tissu adipeux	5 mmol/L	Elevée

Lorsque le Km est faible, l'affinité du transporteur pour le glucose est grande, ce qui signifie que le débit de glucose est indépendant de la concentration extracellulaire de glucose. La quantité de glucose transportée dans la cellule sera toujours identique, quelle que soit la glycémie.

En revanche, lorsque le Km est élevé, l'affinité du transporteur pour le glucose est faible. Dans ce cas là, le débit de glucose est dépendant de la valeur de la glycémie extracellulaire. Il augmente proportionnellement au taux de glucose.

GLUT-3 et GLUT-1 sont exprimés dans le cerveau, les érythrocytes, les tissus fœtaux et le placenta. GLUT-3 possède un Km faible (1,6 mmol/L), donc le débit de glucose est relativement indépendant de la concentration extracellulaire de glucose. Le transport du glucose dans les cellules exprimant GLUT-3 sera donc optimal quelles que soient les valeurs glycémiques (Fig. 4).



En abscisse: glycémie (en mmol/L)

En ordonnée: quantité de glucose transportée dans le muscle.

Figure 4: Effet des transporteurs de glucose GLUT-1, GLUT-2 et GLUT-4 sur le transport du glucose dans le muscle en fonction de la glycémie

(d'après SEEMATTER, 2009)

GLUT-2 est exprimé dans les cellules β du pancréas (responsables de la sécrétion d'insuline), dans certaines cellules hypothalamiques impliquées dans la régulation de la glycémie, dans le foie, la muqueuse de l'intestin grêle et dans les cellules tubulaires rénales. Contrairement à GLUT-3 et GLUT-1, ce transporteur possède un K_m élevé (20 mmol/L). L'entrée de glucose dans la cellule est directement proportionnelle à la concentration extracellulaire de glucose (Fig. 4). Lorsque la glycémie s'élève, le débit de glucose augmente. Comme les cellules bêta du pancréas possèdent ce type de transporteur, la sécrétion d'insuline est directement proportionnelle à la glycémie.

GLUT-4 est exprimé dans le muscle squelettique, dans le tissu adipeux, et dans certaines cellules du système nerveux central. Le K_m est de 5 mmol/L. C'est un transporteur particulier car, dans les cellules au repos, il est associé à la membrane de vésicules intra-cytoplasmiques: il est donc inactif. En revanche, lorsque les cellules sont stimulées par l'insuline, un phénomène de translocation entraîne la fusion des vésicules intracellulaires avec la membrane plasmique (Fig. 5). Le nombre de transporteurs à la surface membranaire augmente: le débit de glucose augmente.

Les cellules du tissu adipeux et des muscles squelettiques possèdent donc un métabolisme du glucose particulier, dépendant de l'insuline. On parle de tissus « insulinosensibles (SEEMATTER, 2009).

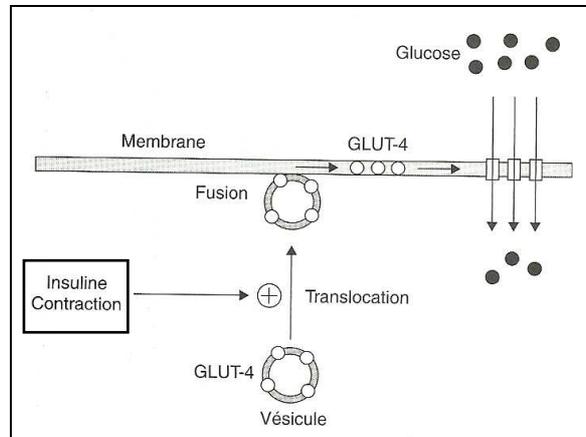


Figure 5: Transport du glucose dans les tissus insulinosensibles
(d'après GRIMALDI, 2009)

1.2.3 Utilisation du glucose

Selon le type de transporteur, on distingue deux voies différentes d'utilisation du glucose :

- l'utilisation médiée par l'insuline dans les tissus insulinosensibles (10 à 20%) ;
- l'utilisation non médiée par l'insuline dans les tissus insulino-indépendants (80 à 90%).

À jeun, il y a une utilisation constante de glucose par certains organes ou tissus. La plupart sont insulino-indépendants, comme le cerveau.

Par exemple, le matin à jeun:

- 50% du glucose hépatique produit est utilisé par le cerveau ;
- 15% par les muscles squelettiques ;
- 15% par les tissus de la région splanchnique;
- 10% par les reins) ;
- 10% par les érythrocytes.

En revanche, en période post-prandiale, l'utilisation du glucose augmente principalement dans les tissus insulinosensibles (GRIMALDI, 2009).

Le cerveau et les globules rouges sont dépendants du glucose. Dans les circonstances physiologiques normales, ils utilisent 100 mg de glucose par minute, soit 140 à 150 g par jour. Ce chiffre correspond à la moitié des glucides compris dans une alimentation de 2200 kcal par jour avec 50% de sucres. La capture du glucose par le cerveau est indépendante de la glycémie, sauf en cas d'hypoglycémie. Pour maintenir un métabolisme neuronal normal, les concentrations en glucose doivent être supérieures à 3,6 mmol/L (0,65 g/L). En dessous de cette limite, il existe une neuroglycopénie, communément appelée hypoglycémie. C'est une situation vitale, face à laquelle l'organisme réagit en libérant les hormones de contre-régulation (AVIGNON, 1999).

1.3 Les hormones de la régulation glycémique

Le métabolisme du glucose est contrôlé par plusieurs hormones (Tab. 2). Au cours de la journée, la glycémie est maintenue grâce à un équilibre entre la sécrétion de l'insuline d'une part, et des hormones cataboliques, aussi appelées hormones de « contre-régulation » (glucagon, adrénaline, cortisol, hormone de croissance) d'autre part.

1.3.1 Insuline

L'insuline joue un rôle majeur dans le maintien de l'homéostasie glucidique. Cette hormone est produite par les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas, en réponse à une élévation de la concentration en glucose sanguin. Elle est hypoglycémisante.

L'insuline est synthétisée sous forme d'une pro-hormone, la pro-insuline, qui sera clivée puis sécrétée sous forme d'insuline et de peptide C.

Elle agit sur le foie et les tissus périphériques :

- elle inhibe la production hépatique de glucose en inhibant la glycogénolyse et la néoglucogenèse (Fig. 6) ;
- elle stimule le transport, l'oxydation et le stockage du glucose dans les tissus insulinosensibles (muscle strié squelettique et tissu adipeux) ;

- elle permet la mise en réserve des nutriments : le glucose est stocké dans le foie sous forme de glycogène, les lipides dans les adipocytes (inhibition de la lipolyse), les acides aminés dans les muscles (LANSAC, 2008).

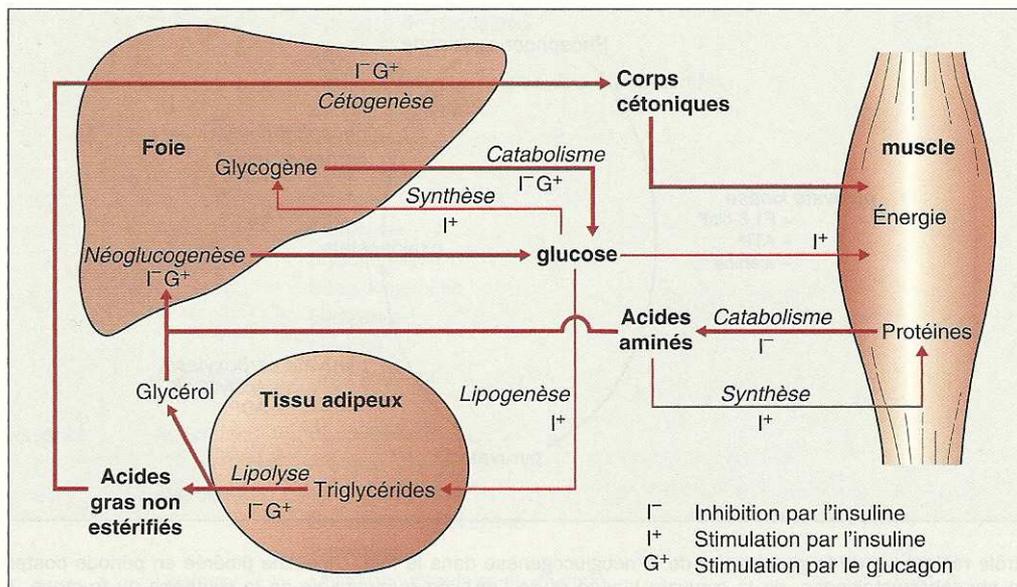


Figure 6: Effets de l'insuline et du glucagon sur le foie, le muscle et le tissu adipeux (d'après MARSHALL, 2005)

Au niveau du foie, l'insuline stimule la conversion de glucose en acides gras (lipogenèse de novo).

Chez un individu, la glycémie reste relativement stable au cours de la journée, mais l'insulinémie peut varier d'un facteur 10 (SEEMATTER, 2009).

L'effet de l'insuline est contrecarré par les hormones régulatrices : le glucagon et les catécholamines. Elles sont sécrétées lors d'un état de stress, de jeûne ou d'hypoglycémie.

1.3.2 Glucagon

Le glucagon est une hormone hyperglycémiant produite par les cellules α des îlots de Langerhans du pancréas. C'est l'hormone du jeûne.

Il agit au niveau du foie, via la veine porte, et stimule la phosphorylase, enzyme responsable de la glycogénolyse. Il est donc capable de mobiliser rapidement les sources énergétiques glucidiques en libérant le glucose stocké

sous forme de glycogène dans le foie (Fig. 6). En revanche, il n'exerce aucune action sur la phosphorylase musculaire.

Le glucagon favorise la néoglucogenèse à partir des acides aminés et du lactate, et stimule la lipolyse.

Sa sécrétion est stimulée par l'hypoglycémie, les acides aminés (arginine, alanine, repas protéiques) et l'exercice physique. Elle diminue sous l'effet d'une hyperglycémie (SEEMATTER, 2009; MURRAY, 1995).

1.3.3 Adrénaline

L'adrénaline agit de la même manière que le glucagon sur le foie. Elle assure la mobilisation quasi immédiate du glucose hépatique. C'est une hormone de l'urgence. La sécrétion d'adrénaline est stimulée par l'hypoglycémie (PERLEMUTER, 2003).

Cette hormone permet la libération des substrats de la néoglucogenèse, et inhibe l'utilisation du glucose en périphérie via les récepteurs β -adrénergiques. Elle stimule la lipolyse dans le tissu adipeux, ce qui augmente la quantité d'acides gras circulants et favorise l'oxydation des lipides, épargnant ainsi l'oxydation des glucides.

Par ailleurs, elle inhibe la sécrétion d'insuline via les récepteurs α -adrénergiques.

1.3.4 Cortisol

Le cortisol est une hormone dont l'action hyperglycémisante est progressive. Sa sécrétion par la corticosurrénale dépend de l'ACTH hypophysaire.

Le cortisol stimule la néoglucogenèse hépatique. Par ailleurs, il exerce un effet antagoniste de l'insuline sur le muscle et le tissu adipeux, en diminuant le nombre de récepteurs de l'insuline, leur affinité pour l'hormone, et ses effets intracellulaires post-récepteurs. Le glucagon inhibe ainsi l'action cellulaire de l'insuline, et provoque une hyperglycémie modérée. De plus, il exerce un effet lipolytique et protéolytique (PERLEMUTER, 2003).

1.3.5 Hormone de croissance

L'hormone de croissance, ou somathormone, est sécrétée par l'antéhypophyse. Le stimulus de la sécrétion de cette hormone est l'hypoglycémie.

Elle va inhiber l'utilisation du glucose par le muscle et le tissu adipeux, et augmenter la production hépatique de glucose (SEEMATTER, 2009).

Tableau 2: Hormones impliquées dans l'homéostasie glucidique

(d'après MARSHALL, 2005)

Hormones	Actions principales		Sites d'action
Insuline	Stimule 	Captation cellulaire du glucose Synthèse du glycogène Synthèse protéique Synthèse des AG et des TG	Tissu adipeux, muscle sq. Foie, muscle sq. Foie, muscle sq. Foie, tissu adipeux
	Inhibe 	Néoglucogenèse Glycogénolyse Cétogenèse Lipolyse Protéolyse	Foie Foie, muscle sq. Foie Tissu adipeux Muscle sq.
Glucagon		Glycogénolyse Néoglucogenèse Cétogenèse Lipolyse	Foie Foie Foie Tissu adipeux
Adrénaline		Glycogénolyse Lipolyse	Foie, muscle sq. Tissu adipeux
Hormone de croissance		Glycogénolyse Lipolyse	Foie Tissu adipeux
Cortisol		Néoglucogenèse Synthèse du glycogène Protéolyse	Foie Foie Muscle sq.
		Utilisation tissulaire du glucose	Foie, muscle sq., tissu adipeux

2. GLYCORÉGULATION CHEZ LA FEMME ENCEINTE

2.1 Les variations hormonales chez la femme enceinte

2.1.1 La grossesse : un statut hormonal particulier

La grossesse est une période de bouleversement hormonal.

Le placenta, interface entre le fœtus et la mère, possède une fonction endocrinienne: il sécrète des hormones stéroïdes et polypeptidiques qui assurent le maintien de la grossesse, la croissance et le développement fœtal. Les hormones placentaires participent également au déclenchement du travail de l'accouchement (LANSAC, 2008).

- Les hormones stéroïdes

Dès la sixième semaine de grossesse, le placenta humain sécrète une importante quantité d'hormones stéroïdes: des œstrogènes (œstradiol, œstriol et œstrone) et de la progestérone. Ces hormones agissent principalement au niveau du myomètre.

La progestérone possède une action myorelaxante sur le muscle utérin, indispensable au bon déroulement de la grossesse (TSATSARIS, 2010). Elle intervient aussi dans l'établissement et le maintien de la gestation. Pendant les six premières semaines de grossesse, elle est produite par le corps jaune gravidique. Ensuite, la production placentaire prend le relais. La concentration sanguine en progestérone s'élève à partir du 65^{ème} jour de grossesse et atteint un maximum vers la 32^{ème} semaine de grossesse (LANSAC, 2008).

Il faut toutefois préciser que le placenta est un organe endocrinien incomplet. Il n'est pas capable de synthétiser la molécule de base des hormones stéroïdes: le cholestérol. Par conséquent, il utilise le cholestérol d'origine maternelle ou fœtale (TSATSARIS, 2010). Il possède une aromatasase qui lui permet de transformer les androgènes fœtaux en œstrogènes (LANSAC, 2008).

Les œstrogènes, et principalement l'œstradiol, sont essentiels pour le maintien de la gestation et le développement fœtal. Leur concentration augmente à partir du 35^{ème} jour de grossesse (LANSAC, 2008).

- Les hormones polypeptidiques

L'hormone gonadotrophine chorionique (hCG) est l'hormone de la grossesse humaine. Sécrétée dès la fécondation, elle permet l'établissement et le bon déroulement de la grossesse. C'est une glycoprotéine composée de deux sous-unités: une sous-unité α , commune aux hormones glycoprotéiques, et une sous-unité β . C'est le dosage de la sous-unité β qui est actuellement utilisé pour le diagnostic de la grossesse. La concentration d'hCG augmente progressivement, atteint un pic vers la 10^{ème} semaine, puis diminue au 3^{ème} mois pour se maintenir en plateau jusqu'à l'accouchement (TSATSARIS, 2010). Elle assure le maintien du corps jaune: elle permet la transformation du corps jaune cyclique en corps jaune gravidique. De plus, elle possède un effet sur les gonades embryonnaires: elle stimule la sécrétion précoce de testostérone par les cellules interstitielles du testicule fœtal. Enfin, elle stimule certains processus métaboliques placentaires, et notamment la production d'œstrogènes à partir des androgènes (LANSAC, 2008).

L'hormone lactogène placentaire (hLP), ou hormone chorionique somatotrope (hCS), est sécrétée par le syncytiotrophoblaste dès la sixième semaine de grossesse. Cette sécrétion augmente jusqu'au 9^{ème} mois. Son rôle physiologique est flou. Comme elle possède une structure voisine de la prolactine, on lui prête des effets analogues: lutéotrophique, lactogénique et mammothrophique. Cependant, le rôle de l'hLP dans l'établissement de la sécrétion lactée semble mineur par rapport à la prolactine (CEDARD, 1991).

La gestation est maintenue, à tour de rôle, par le couple œstrogène/progestérone pendant la première moitié de la grossesse, puis par l'hLP à partir de la 22^{ème} SA. Or, ces trois hormones stimulent la nutrition et le développement des cellules bêta des îlots de Langherans : elles sont insulinosécrétrices. Ainsi, les hormones indispensables au bon déroulement de la grossesse bouleversent les mécanismes de régulation glycémique (LANSAC, 2008).

2.1.2 Rôle des hormones dans la régulation glycémique

La progestérone exerce un effet direct sur le métabolisme glucidique : elle stimule la sécrétion d'insuline. Chez le rat, la réponse insulinosécrétoire au glucose augmente de 40 à 60% sous l'influence de la progestérone. Elle n'entraîne pas d'altération de la tolérance glucidique. Par ailleurs, elle diminue le transport du glucose (VAMBERGUE, 2002).

Les œstrogènes sont également insulinosécréteurs. Chez des rats traités par ces hormones, on observe une diminution de la glycémie et une augmentation de l'insulinémie après injection de glucose par voie intraveineuse. Le taux d'insuline dans le sang est multiplié par deux (VAMBERGUE, 2002).

L'hLP joue un rôle majeur dans le développement de l'insulinorésistance au cours de la grossesse. Elle entraîne une diminution de la capacité des cellules à utiliser le glucose alors même qu'elles sont stimulées par l'insuline. Par exemple, chez une personne ayant reçu une perfusion d'hLP pendant 12 heures, on observe une élévation de l'insulinémie et de la glycémie après une hyperglycémie provoquée orale (HGPO). Ainsi, malgré l'importante sécrétion d'insuline, la glycémie ne diminue pas. Sur des cellules adipocytaires de rat mises au contact d'hLP, on observe une diminution du transport du glucose (VAMBERGUE, 2002). Cette hormone pourrait jouer un rôle dans le maintien d'un apport glucosé au fœtus lors d'un jeûne maternel prolongé (EVAIN-BRION, 2002).

2.2 Modifications du métabolisme glucidique chez la femme enceinte

La grossesse correspond à une situation d'accélération métabolique. Dès l'implantation du trophoblaste, la production d'hormones modifie le métabolisme des nutriments pour apporter en priorité au fœtus les produits métaboliques nécessaires à sa croissance (VAMBERGUE, 2002).

Le glucose passe librement la barrière placentaire, selon un gradient de concentration.

En revanche, les hormones (notamment l'insuline) ne passent pas cette barrière.

2.2.1 Premier trimestre de grossesse

Le premier trimestre de la grossesse est une phase anabolique (Fig. 7). Les bouleversements métaboliques et hormonaux favorisent la mise en réserve des nutriments. Les hormones stéroïdes stimulent la sécrétion d'insuline en période post-prandiale, ce qui entraîne le stockage du glucose en glycogène, et des lipides en graisses. Comme le fœtus puise en permanence dans les réserves maternelles, il y a un risque accru d'hypoglycémies entre les repas. Ainsi, en période inter-prandiale, le glucose précédemment mis en réserve est libéré dans le sang.

En tout début de grossesse, la tolérance au glucose est identique à celle de la femme non enceinte. L'insulinosensibilité du muscle et du tissu adipeux est légèrement augmentée : le glucose est plus rapidement utilisé par ces tissus lorsque l'insulinémie augmente (LANSAC, 2008). La production hépatique de glucose est inchangée.

En revanche, au cours du premier trimestre de grossesse, l'augmentation de la sensibilité à l'insuline est beaucoup plus marquée. La glycémie diminue rapidement sous l'influence de l'insuline.

La glycémie maternelle à jeun diminue de 10 à 15% par rapport à la glycémie observée en dehors de la grossesse (GALTIER, 2010).

Par ailleurs, il y a une augmentation de la sécrétion d'insuline en réponse à une hyperglycémie. On parle d'hyperinsulinisme. Par exemple, après ingestion d'une charge orale de glucose, la première phase de sécrétion d'insuline (soit environ 5 minutes après l'ingestion) est augmentée de 20%. La seconde phase de sécrétion insulinaire, entre 5 et 60 minutes après l'ingestion, n'est pas modifiée (LANSAC, 2008).

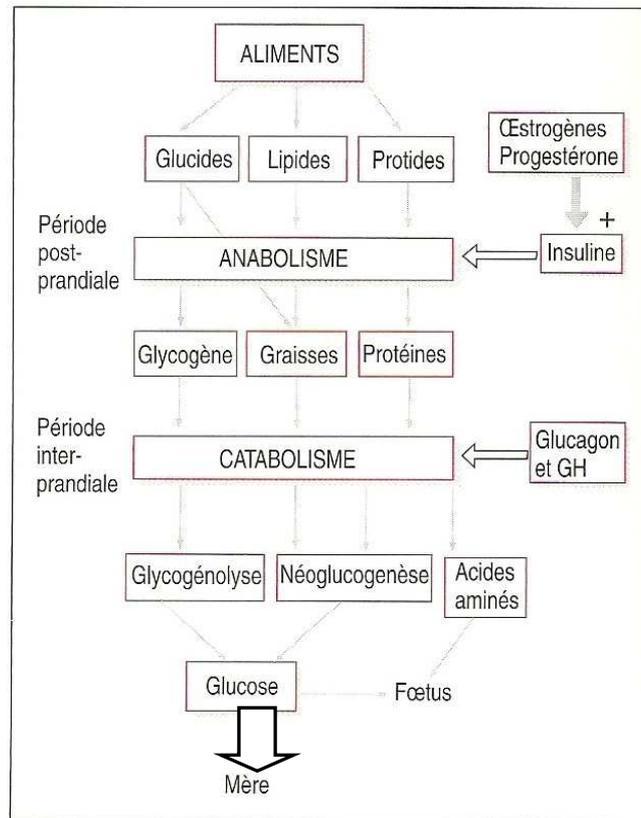


Figure 7: Régulation du métabolisme énergétique pendant la première partie de la grossesse

(d'après LANSAC, 2008)

Le premier trimestre de grossesse est donc caractérisé par une augmentation de l'insulinémie et de l'insulinosensibilité (Fig. 8). L'hyperinsulinisme favorise l'anabolisme et le stockage maternel des nutriments. Le risque hypoglycémique est accru, surtout la nuit et au réveil.

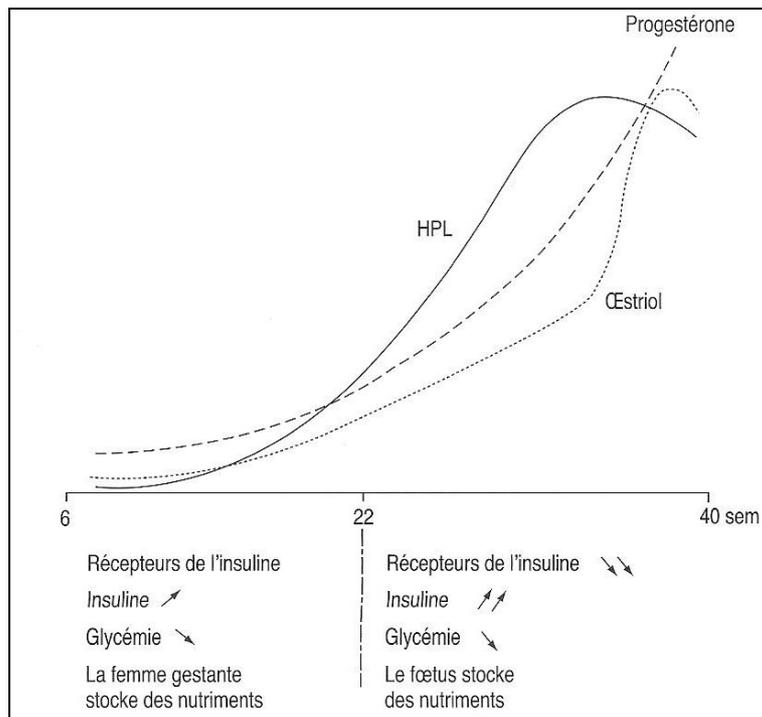


Figure 8: Evolution hormonale au cours de la grossesse
(d'après LANSAC, 2008)

2.2.2 Deuxième et troisième trimestres de grossesse

La seconde partie de la grossesse est une phase catabolique. Le but est d'assurer le flux énergétique nécessaire à la croissance du fœtus (Fig. 9).

L'hLP stimule, par l'intermédiaire du glucagon et de l'hormone de croissance, le catabolisme des nutriments. Ainsi, le glucose et les acides aminés sont redistribués en priorité vers le fœtus: on parle de catabolisme privilégié. Parallèlement, l'hLP stimule la sécrétion d'insuline, mais inhibe son activité en période post-prandiale: l'anabolisme maternel est inhibé (GALTIER, 2010).

Le deuxième trimestre de grossesse est marqué par l'apparition d'une insulino-résistance physiologique, progressive et réversible, compensée par un hyperinsulinisme réactionnel. Ces deux phénomènes s'accroissent jusqu'à l'accouchement.

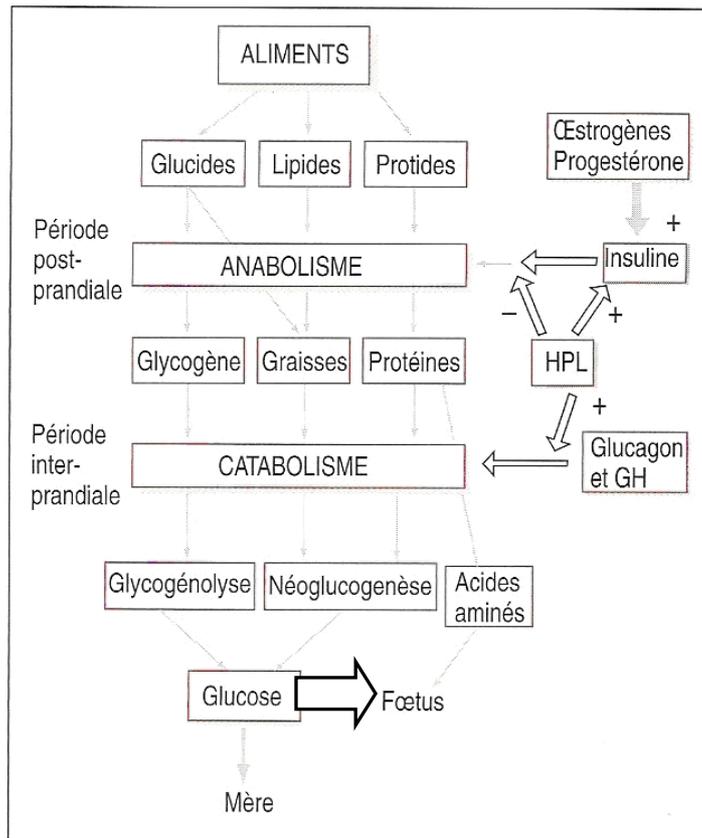


Figure 9: Régulation du métabolisme énergétique pendant la deuxième moitié de la grossesse

(d'après LANSAC, 2008)

- Insulinorésistance

Les 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de grossesse sont caractérisés par une diminution de la sensibilité à l'insuline. L'insulinorésistance se traduit par une moindre capacité de l'organisme à utiliser le glucose. Ainsi, le stockage du glucose dans les muscles et le tissu adipeux est limité. L'insulinorésistance hépatique et musculaire permet d'augmenter la disponibilité des nutriments destinés au fœtus, qui bénéficie alors d'un apport continu en substrats, même en période inter-prandiale. Les conditions optimales sont réunies pour une bonne croissance fœtale (LANSAC, 2008).

L'insulinorésistance est un phénomène physiologique progressif tout au long de la grossesse. On observe une diminution de 50 à 70% de la capacité d'utilisation du glucose en fin de grossesse, comparativement à la femme non enceinte.

La perte de sensibilité à l'insuline est liée au milieu hormonal qui prévaut à partir du 2^{ème} trimestre de grossesse. L'augmentation des hormones placentaires et du cortisol joue un rôle majeur. Le cortisol est une hormone de la contre-régulation, très diabétogène: elle est hyperglycémiante. Elle stimule la production hépatique de glucose et diminue l'insulinosensibilité (VAMBERGUE, 2002).

La leptine, protéine impliquée dans la croissance fœtale, joue également un rôle dans le développement de l'insulinorésistance. Elle est sécrétée par l'adipocyte, les cellules du trophoblaste et les cellules du liquide amniotique. Le taux de leptine augmente progressivement tout au long de la grossesse. Sa sécrétion est stimulée par l'insuline fœtale. Elle exerce un rôle de contre-régulation au niveau des cellules β du pancréas en inhibant la production d'insuline (JORDAN, 2007).

Malgré de nombreuses recherches, les mécanismes exacts de l'insulinorésistance restent flous. Plusieurs hypothèses ont été évoquées : un trouble de l'affinité de l'insuline avec son récepteur, une anomalie post-récepteur, des anomalies de l'action périphérique de l'insuline au niveau du tissu adipeux, du muscle squelettique ou du foie (VAMBERGUE, 2002).

L'insulinorésistance est réversible, elle disparaît après l'accouchement.

- Hyperinsulinisme réactionnel

À partir du second trimestre, comme l'insulinorésistance ne cesse de s'accroître, la production d'insuline augmente afin de maintenir un équilibre glycémique. C'est un phénomène d'adaptation. On parle d'hyperinsulinisme réactionnel.

L'hyperinsulinisme réactionnel est prédominant en situation postprandiale. Après une hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO), les taux d'insuline observés chez les femmes enceintes sont plus élevés. Au troisième trimestre, ils sont multipliés par trois par rapport à la femme non enceinte (LANSAC, 2008). Au niveau du pancréas, les îlots de Langerhans subissent des modifications structurales et fonctionnelles : les cellules β sont hypertrophiées et hyperplasiées (VAMBERGUE, 2002).

Par ailleurs, il y a une augmentation de l'insulinémie à jeun. Ce taux augmente de manière progressive tout au long de la grossesse. Il est multiplié par deux entre le premier et le dernier trimestre de grossesse. Cet hyperinsulinisme est parallèle à la croissance de l'unité fœto-placentaire avec production d'un excès de progestérone, d'hLP, de cortisol et de prolactine.

La grossesse est donc un état diabétogène caractérisé par une diminution de la tolérance au glucose. L'insulinorésistance est un phénomène physiologique indispensable à la croissance foetale. Pour maintenir l'équilibre glycémique, un hyperinsulinisme réactionnel se développe. Ainsi, chez la femme enceinte ayant une fonction pancréatique normale, l'euglycémie est maintenue, malgré l'insulinorésistance.

3. PHYSIOPATHOLOGIE DU DIABÈTE GESTATIONNEL

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le diabète gestationnel est « *un trouble de la tolérance glucidique conduisant à une hyperglycémie de sévérité variable, débutant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse, quels que soient le traitement nécessaire et l'évolution dans le post-partum* ». Il survient généralement au troisième trimestre de grossesse, et disparaît après l'accouchement.

La physiopathologie du diabète gestationnel est mal connue, mais deux phénomènes concomitants semblent être en cause : une diminution de la sécrétion d'insuline et une insulino-résistance.

3.1 Diminution de l'insulinosécrétion

Au cours de la grossesse normale, l'insulino-résistance physiologique est contrebalancée par un hyperinsulinisme réactionnel: l'équilibre glycémique est maintenu.

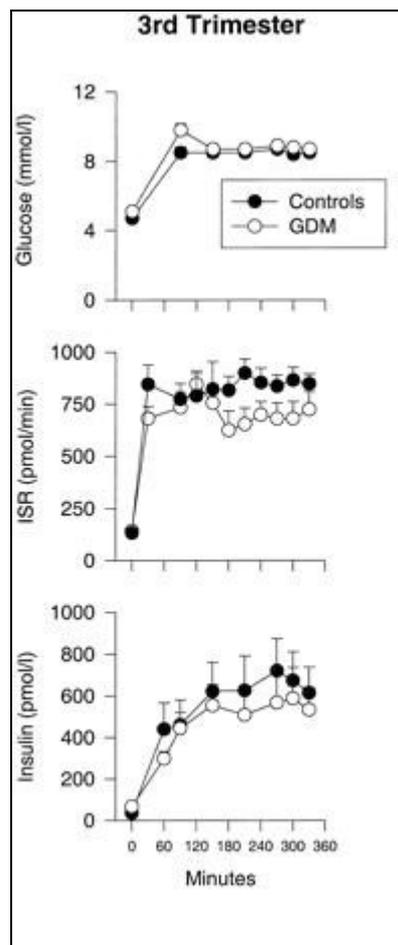
Chez certaines femmes, la fonction pancréatique est déficiente. Il y a une altération du fonctionnement des cellules β du pancréas. Au fur et à mesure que l'insulino-résistance s'installe, le pancréas est de plus en plus sollicité. En fin de grossesse, lorsque la résistance à l'insuline est majeure, il est complètement dépassé et ne peut plus répondre à la demande croissante en insuline.

L'insulinosécrétion est donc insuffisante pour répondre aux besoins de l'organisme, notamment en période post-prandiale. Il y a une diminution de la captation tissulaire du glucose, une augmentation de la production de glycogène par le foie, et une élévation de la glycémie: on parle alors de diabète gestationnel (JORDAN, 2007; VAMBERGUE, 2002).

Après une HGPO, chez les femmes présentant un diabète gestationnel, la réponse insulino-que par unité de stimulus glycémique est beaucoup plus faible que lors d'une grossesse normale. Par ailleurs, le pic plasmatique d'insuline apparaît beaucoup plus tardivement.

Enfin, au cours d'une hyperglycémie provoquée par voie intraveineuse (HPIV), la première phase de sécrétion insulinaire (pic précoce) est beaucoup moins importante que chez les femmes normales (VAMBERGUE, 2002).

Dans le diabète gestationnel, en période post-stimulative, la sécrétion d'insuline est donc beaucoup plus faible et plus tardive (Fig. 10). L'hyperglycémie est plus importante.



3rd Trimester : 3^{ème} trimestre de grossesse

GDM: Gestational Diabete Mellitus (diabète gestationnel)

Controls : population témoin (femmes enceintes n'ayant pas de trouble de la tolérance glucidique)

ISR: Insulin Secretion Rates (taux de sécrétion d'insuline)

Figure 10: Etude de la glycémie, de la sécrétion d'insuline et du taux d'insuline plasmatique au cours du 3ème trimestre de grossesse en cas de diabète gestationnel

(d'après HOMKO, 2001)

La déficience des cellules β peut être quantifiée en exprimant les taux d'insuline relatifs à chaque degré d'insulinorésistance, selon la relation hyperbolique existant entre l'insulinosensibilité et l'insulinosécrétion (Fig. 11). Cette approche révèle une dégradation du fonctionnement des cellules β à la fois pendant et après la grossesse, chez les femmes ayant eu un diabète gestationnel (BUCHANAN, 2007). C'est une population à risque de développer un diabète de type 2.

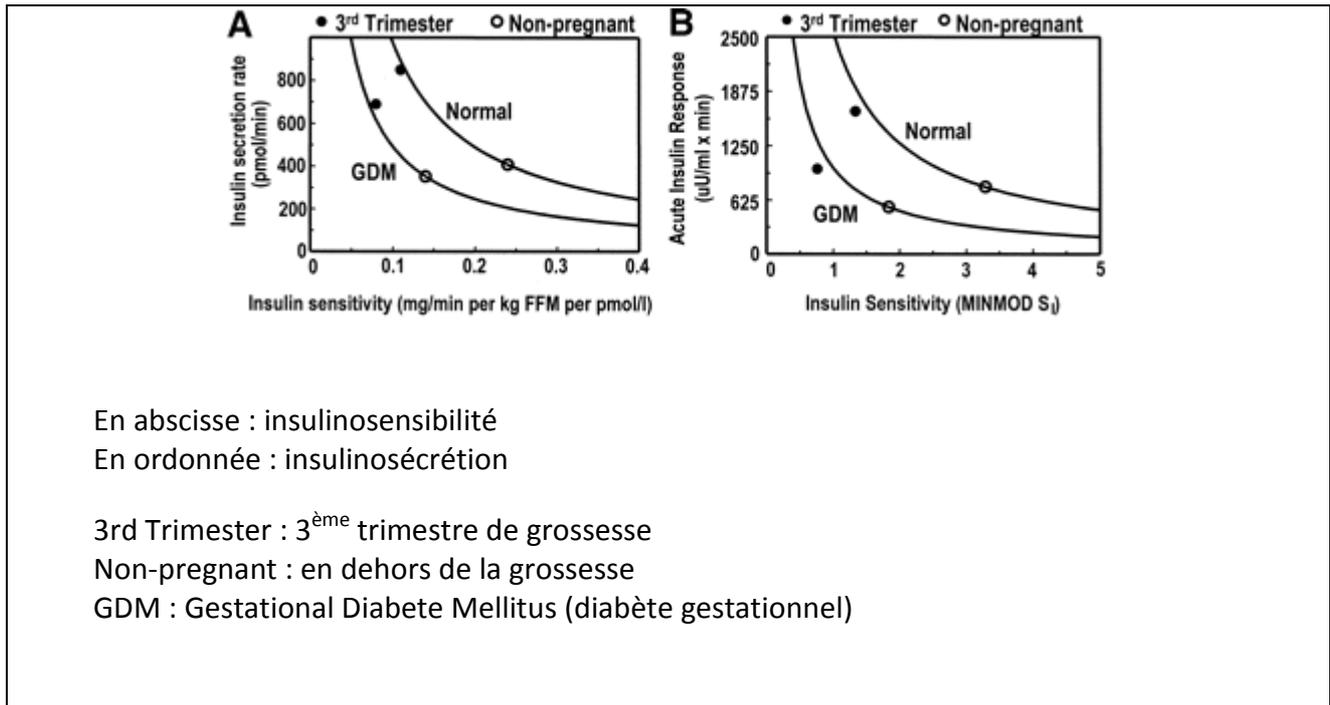


Figure 11: Etude de l'insulinosécrétion et de l'insulinosensibilité pendant et après la grossesse, chez des femmes saines ou ayant un diabète gestationnel

(d'après BUCHANAN, 2007)

Ces courbes présentent les résultats de deux études différentes.

La première (étude A), a été menée chez 7 patientes ayant un diabète gestationnel, et chez 8 patientes ne présentant pas d'intolérance au glucose. L'objectif était d'étudier l'insulinosécrétion et l'insulinosensibilité tout d'abord pendant la grossesse (au cours du troisième trimestre) puis en post-partum, environ trois mois après l'accouchement. Les mesures ont été effectuées en situation d'hyperglycémie provoquée par voie intraveineuse (HOMKO, 2001).

La seconde (étude B), a été conduite chez 106 femmes hispaniques (99 ayant un diabète gestationnel et 7 ayant une tolérance normale au glucose), à la fois pendant et après la grossesse. Elle montre la réponse insulinique, à la suite d'une injection intraveineuse de glucose, en fonction de l'insulinosensibilité. (BUCHANAN, 2007)

On observe que, pour toutes les femmes enceintes, l'insulinosensibilité diminue et l'insulinosécrétion augmente.

Au cours du troisième trimestre de grossesse, l'insulinosensibilité et l'insulinosécrétion sont plus faibles chez les femmes présentant un diabète gestationnel.

En post-partum, l'insulinosensibilité est nettement plus faible chez les femmes ayant eu un diabète gestationnel, alors que les taux d'insulinosécrétion sont presque identiques dans les groupes. Ceci évoque un état latent d'insulinorésistance. Toutes ces observations sont donc en faveur de l'hypothèse d'un dysfonctionnement chronique des cellules β chez les femmes ayant eu un diabète gestationnel.

Ainsi, le diabète gestationnel révèle souvent un diabète en évolution (BUCHANAN, 2007).

Afin d'expliquer cette anomalie de fonctionnement des cellules β du pancréas, plusieurs hypothèses sont émises :

- une anomalie d'origine auto-immune ;
- une anomalie génétique conduisant à une détérioration de la sécrétion insulinique ;
- un dysfonctionnement des cellules β lié à une insulinorésistance chronique.

Chez la plupart des femmes, le diabète gestationnel serait dû à une anomalie du fonctionnement des cellules β en relation directe avec l'insulinorésistance chronique.

Toutefois, dans certains cas, une anomalie d'origine auto-immune semble être la cause de cette intolérance au glucose. Des études ont mis en évidence la présence d'anticorps dirigés contre les cellules des îlots de Langerhans (ICA : Islet Cell Antibodies), d'anticorps anti-insuline (IAA) et d'anticorps anti-glutamate décarboxylase (METZGER, 2007).

3.2 Augmentation de l'insulinorésistance

Au cours du diabète gestationnel, l'insulinorésistance apparaît plus tôt que lors d'une grossesse normale, vers la 14^{ème} semaine de grossesse.

En fin de grossesse, le degré d'insulinorésistance chez la femme ayant un diabète gestationnel, comparativement à la femme enceinte n'ayant pas de trouble de la tolérance glucidique, reste un point de divergence. Selon certains auteurs, l'insulinorésistance est légèrement plus importante en cas de diabète gestationnel (METZGER, 2007; BUCHANAN, 2007). Pour d'autres, elle est identique dans les deux groupes (FONTAINE, 2003).

Selon une étude américaine, la sensibilité à l'insuline chez la femme enceinte ayant un diabète gestationnel est diminuée de 84% par rapport à la femme saine non enceinte. Chez la femme enceinte ne présentant pas de trouble de la tolérance glucidique, cette valeur est diminuée de 66% comparativement à la même population témoin.

La sensibilité des cellules β au glucose est diminuée de 40 à 50% chez les patientes ayant un diabète gestationnel comparativement aux femmes enceintes n'ayant pas de trouble de la tolérance glucidique (KAUTZKY-WILLER, 1997).

Dans le diabète gestationnel, deux formes d'insulinorésistance coexistent. La première est une forme d'insulinorésistance chronique, préexistante à la grossesse, à laquelle s'ajoute l'insulinorésistance physiologique observée en fin de grossesse chez toute femme enceinte. Cette dernière apparaît en milieu de grossesse et disparaît après l'accouchement.

Ainsi, le diabète gestationnel est une situation métabolique particulière, qui résulte de l'association de deux formes cumulées d'insulinorésistance : une acquise au cours de la grossesse, l'autre chronique (METZGER, 2007).

Actuellement, la physiopathologie du diabète gestationnel reste encore mal comprise, et les avis divergent. Pour certains, les arguments actuels sont plutôt en faveur d'une insulinorésistance accrue, plutôt qu'un déficit de sécrétion d'insuline (LANSAC, 2008). Pour d'autres, l'élément prédominant reste la diminution de l'insulinosécrétion. Les mécanismes précis sont vraisemblablement multifactoriels (GRIMALDI, 2009).

4. PHYSIOPATHOLOGIE DES DIABÈTES DE TYPE 1 ET 2

Selon l'OMS, « le diabète est une maladie chronique qui apparaît lorsque le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline ou que l'organisme n'utilise pas correctement l'insuline qu'il produit. [...] L'hyperglycémie, ou concentration sanguine élevée de sucre, est un effet fréquent du diabète non contrôlé qui conduit avec le temps à des atteintes graves de nombreux systèmes organiques et plus particulièrement des nerfs et des vaisseaux sanguins ».

Le diagnostic de diabète est établi chez une personne présentant à deux reprises :

- une glycémie à jeun $\geq 7,0$ mmol/L (1,26 g/L) après au moins 8 heures de jeûne,
- ou une glycémie > 11 mmol/L (2 g/L) deux heures après une prise orale de 75 g de glucose.

Il existe deux types principaux de diabète: le diabète de type 1 (DT1) et le diabète de type 2 (DT2).

4.1 Diabète de type 1

4.1.1 Définition

Le diabète de type 1 (DT1) est une pathologie métabolique caractérisée par une destruction des cellules pancréatiques. Il en résulte une diminution progressive, puis un arrêt de la sécrétion d'insuline.

4.1.2 Étiologies

4.1.2.1 Les modèles animaux du diabète

Le DT1 est une maladie auto-immune spécifique des cellules β du pancréas. Il y a quarante ans, de nouveaux marqueurs de cette pathologie ont été découverts : les anticorps anti-îlots de Langerhans (ICA= Islet Cell Antibody), détectés par immunofluorescence indirecte sur des coupes de pancréas humain, et les molécules de complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) associées au diabète (VIALETTES, 2010).

Un grand nombre d'études ont été menées sur des souris ou des rats présentant de manière spontanée un diabète auto-immun : la souris NOD (Non Obese Diabetic mouse) et le rat BB/Wistar. La découverte de ces modèles animaux a ouvert de nouvelles perspectives et permis de nombreuses investigations, notamment sur l'histoire naturelle du DT1 et les cellules immunes en cause (VIALETTES, 2010).

La souris NOD est une souche pure, qui développe un diabète insulino-prive vers 120 jours de vie. Les femelles sont beaucoup plus touchées par cette pathologie que les mâles. La maladie débute par une phase silencieuse, caractérisée par une importante infiltration lymphocytaire des îlots de Langerhans. Ensuite, juste après le sevrage, apparaît une lésion d'insulite, phénomène inflammatoire touchant les cellules langerhansiennes. Elle persiste jusqu'à la disparition totale des cellules β . Comme chez l'homme, le diabète de la souris NOD met en jeu le CMH et d'autres gènes à distance du CMH. Il y a donc une composante génétique du diabète.

Outre cette composante génétique, l'immunité cellulaire joue un rôle dans l'apparition du DT1. En effet, une souris saine (appelée « hôte ») est capable de développer un diabète après avoir reçu des splénocytes d'animaux diabétiques. Ce transfert n'est toutefois possible qu'après destruction chez l'hôte d'une population cellulaire radiosensible (650 R), dont le rôle est probablement immunorégulateur.

Le rat BB/Wistar développe un diabète insulino-prive vers 60-80 jours de vie. 80% de la portée est touchée, de manière identique pour les deux sexes. On observe une lymphopénie associée à la disparition de lymphocytes exprimant la molécule RT6.

Enfin, des essais immunologiques de suppression ou de stimulation de la réponse immune ont permis de prévenir le diabète chez la souris NOD.

Bien que ces deux modèles animaux présentent un intérêt indiscutable, ils ont montré leurs limites. Toutes les tentatives de prévention du diabète ayant réussi chez la souris NOD, se sont soldées par des échecs chez l'homme. Aucun traitement curatif n'existe aujourd'hui (VIALETTES, 2010).

4.1.2.2 Génétique du diabète de type 1

Le diabète de type 1 est une maladie complexe, multifactorielle, sous le contrôle d'un petit nombre de gènes qui interfèrent les uns avec les autres.

Chez les jumeaux monozygotes, la concordance pour la maladie est de 40%. Ce chiffre serait de plus en plus important au fil du temps (65% après 65 ans).

Il existe une forte association avec certains antigènes du CMH : HLA-DR3, DR4 et différents allèles DQ. Les antigènes HLA (Human Leukocyte Antigen) d'un individu sont déterminés génétiquement. Certains sont prédisposants au diabète de type 1, d'autres sont protecteurs. L'héritabilité du diabète lié au CMH représente environ 40% du déterminisme génétique.

D'autres gènes de prédisposition (environ 25), ont également été mis en évidence (VIALETTES, 2010).

4.1.2.3 Immunité humorale et cellulaire

Il existe deux types de réaction immunitaire :

- l'immunité humorale, qui passe par la production d'immunoglobulines (les anticorps), dirigées contre l'élément étranger (l'antigène).
- l'immunité cellulaire, qui aboutit à la production de lymphocytes T cytotoxiques qui vont détruire les cellules infectées par l'antigène.

- Immunité humorale

La réponse humorale associée au DT1 est dirigée contre plusieurs types d'antigènes :

- la protéine GAD (Glutamic Acid Decarboxylase),
- la protéine IA-2 (Insulinoma Antigen-2),
- l'insuline.

Il existe également d'autres antigènes mineurs.

La protéine GAD est présente dans les cellules β et dans les autres cellules endocrines des îlots de Langerhans. Elle se situe au niveau du granule de sécrétion d'insuline. Elle catalyse la synthèse d'acide gamma aminobutyrique (GABA). Les autoanticorps anti-GAD sont présents chez 85% des diabétiques de type 1. Ils précèdent généralement l'apparition de la maladie et persistent pendant une longue période. Cet anticorps est donc un très bon marqueur diagnostique.

L'IA-2 est une protéine exprimée dans les cellules des îlots de Langerhans et les cellules du système nerveux. Les autoanticorps ICA (Islet Cell Antibody) sont présents dans environ 50% des cas de DT1.

Enfin, des anticorps anti-insuline sont retrouvés dans 50% des cas de DT1. Mais ils sont surtout associés aux diabètes dont le début est précoce, dans la petite enfance. Ils sont beaucoup plus rares après l'âge de 15 ans. Ils pourraient être les premiers à apparaître dans l'histoire du diabète.

Tous ces anticorps sont donc les témoins d'une réaction auto-immune humorale dont la cible est le pancréas. Ils sont, à ce titre, considérés comme les meilleurs marqueurs diagnostiques du DT1 (VIALETTES, 2010).

- Immunité cellulaire

La réponse immunitaire cellulaire du DT1, responsable de la destruction des cellules β du pancréas, est une réaction de type Th1.

Chez la souris NOD et le rat BB/W, les lymphocytes T de phénotype Th1 sont présents dans les lésions d'insulite observées au niveau pancréatique. La présence de lymphocytes T CD4+ et T CD8+ est indispensable dans le greffon pour le transfert adoptif du DT1 chez un individu sain. Par ailleurs, l'administration d'agents immunosuppresseurs déprimant la fonction cellulaire T, comme la ciclosporine, joue un rôle protecteur dans l'apparition de la maladie.

Chez l'homme, les phénomènes d'immunité cellulaire sont presque similaires. L'infiltration lymphocytaire pancréatique est majoritairement de type CD8+.

Les mécanismes exacts de lyse des cellules pancréatiques ne sont pas encore connus. Des phénomènes de nécrose et d'apoptose sont probablement associés. Les lymphocytes T CD8+ exercent une action cytotoxique et sont capables de lyser les cellules β . Ils sont présents, avec les macrophages, à tous les stades de l'atteinte pancréatique (VIALETTES, 2010).

4.1.2.4 Facteurs d'environnement

Les facteurs environnementaux jouent un rôle important dans l'apparition du diabète de type 1.

Depuis près de 60 ans, la prévalence de cette maladie est en constante augmentation dans les pays industrialisés.

Trois hypothèses récurrentes pourraient expliquer cette évolution :

- l'accroissement de l'obésité et de la sédentarité, qui favorisent l'insulinorésistance ;
- une amélioration des conditions d'hygiène altérant l'éducation du système immunitaire ;
- la présence de virus diabétogènes dans l'environnement.

La première hypothèse repose sur le fait que l'augmentation générale du poids de la population, conséquence d'une mauvaise hygiène de vie (génération « fast-food », sédentarité croissante...), favorise l'insulinorésistance, et donc le diabète (surtout le diabète de type 2 en réalité).

La seconde hypothèse émane de la théorie hygiéniste. Dans les pays développés, l'hygiène, les soins et les vaccinations ont créé un environnement « aseptisé », exposant faiblement la population (notamment les enfants), aux agents pathogènes, virus et autres. Ainsi, le système immunitaire est beaucoup moins stimulé, et donc moins bien « éduqué ». On parle d'altération de l'éducation du système immunitaire. La survenue de maladies auto-immunes serait donc le résultat d'une réponse excessive du système immunitaire, incapable de formuler une réponse adaptée. Les expériences menées sur le modèle animal de la souris NOD vont dans ce sens. Deux groupes de souris ont été élevés, l'un dans un milieu exempt de germes (appelé *germ-free*), l'autre dans un milieu à fort risque d'infections. 100% des animaux femelles du premier groupe développent un DT1, alors que ce pourcentage est beaucoup plus faible chez les animaux exposés aux infections.

La troisième hypothèse évoque l'existence de virus diabétogènes dans l'environnement. Ce sont des virus à tropisme β -insulaire. Chez l'homme, ce sont des picorna virus, notamment les entérovirus. Ils pourraient jouer un rôle déclenchant dans l'apparition des symptômes de la maladie, après une phase infraclinique (VIALETTES, 2010).

4.1.3 Pathogénèse

Le DT1 survient généralement chez le sujet jeune, de façon aiguë. Les symptômes s'installent rapidement, en quelques jours à quelques semaines.

Cependant, il est maintenant établi qu'il existe une étape de « pré-diabète », silencieuse, de quelques mois, au cours de laquelle quelques signes annonciateurs peuvent être observés: troubles de la croissance chez l'enfant,

diminution de la réponse de l'insuline au glucose, anomalies immunologiques (MARSHALL, 2005).

Chez l'animal, la maladie débute quelques jours après le sevrage, avec l'inflammation des îlots de Langerhans, appelée insulite. Chez l'homme, chez des enfants de parents diabétiques, des autoanticorps dirigés contre des autoantigènes β -insulaires apparaissent entre le 9^{ème} mois et la 5^{ème} année de vie. Les séroconversions plus tardives sont rares. Cette période prédiabétique, silencieuse, est caractérisée par la présence d'anticorps et par une dégradation de la fonction de sécrétion insulinaire. Georges Eisenbarth, chercheur américain, a élaboré un schéma explicatif de l'histoire du diabète (Fig. 12), aujourd'hui approuvé par la communauté scientifique (VIALETTES, 2010).

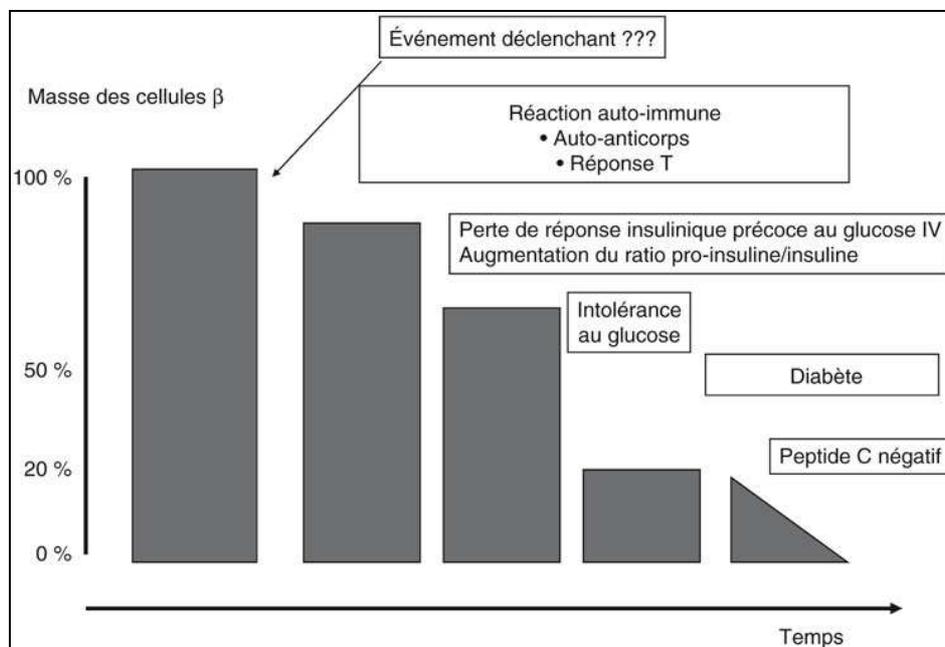


Figure 12: Histoire naturelle du diabète de type 1: évolution de la perte des cellules β en fonction du temps

(d'après MONNIER, 2010)

Le DT1 évolue en trois temps:

- une phase préclinique silencieuse,
- une phase de diabète avéré,
- et enfin une phase de perte intense du capital insulinosécrétoire, jusqu'à sa perte totale.

Dans le schéma précédant (Fig. 12), il faut toutefois noter que l'axe des abscisses n'est pas gradué. En effet, L'évolution de la maladie dans le temps

est variable selon les sujets. La destruction totale des cellules β peut survenir au bout de quelques mois, ou après de longues années (VIALETTES, 2010).

La dernière phase de la maladie fait référence au peptide C négatif. Le peptide C est un peptide de connexion qui relie les chaînes A et B de l'insuline. L'ensemble ainsi formé constitue la pro-insuline. Lors de la sécrétion d'insuline, cette dernière est clivée et libère donc de l'insuline et le peptide C. Le dosage du peptide C permet d'évaluer l'insulinosécrétion. Lorsque son dosage est négatif, la sécrétion insulinique est nulle ; on parle d'insulinopénie. Le sujet est alors insulinodépendant (MONNIER, COLETTE, 2010).

4.1.4 Symptomatologie et complications

4.1.4.1 Les signes cardinaux du diabète de type 1

Les quatre symptômes principaux du DT1 sont :

- une polyurie (sécrétion d'urine en quantité abondante, avec un volume urinaire supérieur à 2 à 3 L par 24 heures),
- une polydipsie (soif excessive),
- un amaigrissement,
- une polyphagie (besoin exagéré de manger en absence de sensation de satiété).

Ces symptômes sont caractéristiques d'une situation d'hyperglycémie ; ils permettent d'établir un diagnostic clinique rapide. Leur apparition est brutale, en quelques semaines, parfois quelques jours, chez des sujets auparavant en bonne santé apparente (MONNIER, COLETTE, 2010).

Dans les situations d'hyperglycémie, la capacité de réabsorption du glucose par le rein est dépassée. Le glucose est donc éliminé dans les urines ; on parle de glycosurie. Chez un sujet diabétique, la glycosurie peut atteindre 100 à 200 g par jour (alors qu'elle est nulle chez un sujet sain). Sachant qu'il faut augmenter la diurèse d'un litre chaque fois que l'on élimine 50g de glucose dans les urines, la diurèse d'un sujet diabétique peut augmenter de 2 à 4 litres d'urine par jour.

La polydipsie est une conséquence directe de la polyurie. Les apports hydriques augmentent sensiblement, afin de compenser cette perte en eau importante.

La glycosurie expose par ailleurs à un autre problème, celui d'une perte énergétique importante. Le sujet diabétique gaspille environ 800 kcal par jour.

Il y a une perte de poids importante, contrebalancée par une polyphagie visant à augmenter les apports caloriques (MONNIER, COLETTE, 2010).

4.1.4.2 Complications métaboliques aiguës

Les complications métaboliques aiguës chez le diabétique de type 1 sont de deux types :

- les complications liées à une insuffisance de traitement ou un défaut de surveillance : l'acidocétose et les états hyperosmolaires
- les complications iatrogènes : l'hypoglycémie et l'acidose lactique.

L'acidocétose est une complication métabolique qui met en jeu le pronostic vital. Elle est due à un déficit absolu ou relatif en insuline Elle survient chez le diabétique de type 1 non diagnostiqué, ou chez le patient ayant une mauvaise observance thérapeutique (interruption de traitement ou problèmes d'adaptation posologique) (BLICKLÉ, 2010).

Elle est caractérisée par :

- une glycémie $> 2,5$ g/L (13,89 mmol/L),
- une cétonémie positive,
- un pH sanguin artériel $< 7,30$.

L'insuline exerce une action anti-lipolytique. Lorsqu'elle n'est plus sécrétée, les triglycérides du tissu adipeux sont hydrolysés et des acides gras sont libérés en grande quantité. Une partie est convertie en corps cétoniques (acétone, acide acéto-acétique, acide β -hydroxybutyrique) qui vont s'accumuler ; il en résulte une acidose métabolique. Ces corps cétoniques sont éliminés par voie urinaire et respiratoire. Le diagnostic d'un état d'acidocétose peut donc être facilement réalisé grâce à une bandelette urinaire (MONNIER, COLETTE, 2010).

L'acidocétose s'installe sur plusieurs heures, voire plusieurs jours, et se déroule en deux temps : la cétose, puis, en l'absence de prise en charge, l'acidose. Les signes cliniques correspondant à chaque phase sont décrits dans le tableau 3.

Tableau 3: Manifestations cliniques de l'acidocétose

(d'après GRIMALDI, 2009)

Signes cliniques de la cétose	Signes cliniques de l'acidose métabolique
Syndrome polyuro-polydipsique Crampes nocturnes Troubles visuels Douleurs abdominales Nausées Anorexie Haleine à l'odeur de cétone (dite de « pomme reinette »)	Dyspnée de Kussmaul, associée à une polypnée Troubles de la conscience : état de stupeur, parfois coma Nausées, vomissements, douleurs abdominales Déshydratation Hypothermie

Si la prise en charge est précoce, lors de la phase de constitution de la cétose, l'évènement sera sans gravité. Le traitement repose alors sur une injection d'insuline rapide, associée à un apport glucidique et une réhydratation.

En revanche, lorsque l'acidocétose est installée, l'hospitalisation est impérative.

L'acidocétose peut être évitée ou rapidement corrigée si le patient diabétique sait reconnaître les signes cliniques précoces de ce type d'évènement, et connaît la marche à suivre. L'éducation thérapeutique du patient est donc primordiale, elle permet de prévenir les complications métaboliques graves liées au diabète.

Dès que le patient observe une polyurie-polydipsie, un amaigrissement ou tout autre signe avant-coureur d'une acidocétose, il doit réaliser une glycémie capillaire et effectuer une recherche de corps cétoniques urinaires ou plasmatiques. Si besoin, il s'injecte de l'insuline rapide (BLICKLÉ, 2010).

Chez le diabétique de type 1, les états hyperosmolaires (cf. I.4.2.5) sont beaucoup plus rares que les cas d'acidocétose. On les retrouve plutôt chez les diabétiques de type 2.

Les complications métaboliques aiguës, telles que l'hypoglycémie, sont iatrogènes. Elles seront développées dans le chapitre consacré aux traitements insuliniques (cf. II.4.2.1.6).

4.1.4.3 Complications à long terme

À long terme, les complications du DT1 sont de deux types : microvasculaire et macrovasculaire. Les complications microvasculaires sont caractérisées par un rétrécissement de la lumière des petits vaisseaux. Elles sont responsables d'une néphropathie, d'une neuropathie et d'une rétinopathie diabétique. La macroangiopathie touche les moyennes et les grosses artères, elle favorise l'athérosclérose (MARSHALL, 2005).

La prévalence des complications du DT1 augmente avec la durée de la maladie. Elles sont d'autant plus graves que le diabète est mal traité. Cependant, certains patients ayant un équilibre glycémique satisfaisant, présenteront tout de même des complications. Ainsi, la durée d'évolution du diabète et l'observance du traitement ne semblent pas être les seuls facteurs en cause dans l'apparition des complications à long terme (MARSHALL, 2005).

La rétinopathie diabétique est une des complications majeures du DT1. Elle est responsable de nombreux cas de malvoyance et de cécité. Elle demeure silencieuse pendant de nombreuses années, puis se révèle au stade des complications. L'examen ophtalmologique régulier du patient diabétique est donc primordial (AUBRY-QUENET, 2010).

La néphropathie diabétique est définie par la présence d'une protéinurie permanente, appelée microalbuminurie. Elle correspond à une sécrétion d'albumine supérieure à 300 mg par jour. Les lésions rénales diabétiques apparaissent précocement, mais ne deviennent détectables qu'après 5 à 10 ans d'évolution.

Elles évoluent en trois temps :

- phase clinique asymptomatique : hyper filtration glomérulaire et microalbuminurie ;
- protéinurie avec hypertension artérielle, rétention sodée et altération modérée de la fonction rénale ;
- phase d'insuffisance rénale chronique (CANAUD, 2010).

Enfin, la neuropathie diabétique est une altération nerveuse périphérique, qui touche le système nerveux périphérique et le système nerveux autonome. Elle est d'expression variable. Elle est plus ou moins sévère, et donc plus ou moins handicapante pour le patient. Elle augmente avec l'âge, la durée du diabète et le déséquilibre glycémique.

La neuropathie autonome touche le tube digestif (reflux gastro-oesophagien, gastroparésie, troubles de la motricité colique), les voies urinaires (neuropathie vésicale), l'appareil génital (dysfonction érectile), le cœur (neuropathie autonome cardiaque) et les vaisseaux sanguins.

La neuropathie périphérique peut être très polymorphe. Les symptômes sont sensitifs et/ou moteurs (Tab. 4). Une des complications les plus connues de la neuropathie périphérique est le mal perforant plantaire, responsable de nombreuses amputations chez les patients diabétiques.

*Tableau 4: Manifestations cliniques de la neuropathie périphérique
(d'après MONNIER, 2010)*

Sensitifs		Moteurs	
Positifs	Négatifs	Positifs	Négatifs
Paresthésies Dysesthésies Troubles sensitifs subjectifs distaux Douleurs	Perte de sensibilité Troubles de l'équilibre	Crampes	Faiblesse musculaire Amyotrophie

La macroangiopathie est le principal facteur de mortalité des diabétiques. L'athérosclérose favorise la survenue de coronarites, d'infarctus du myocarde, d'artérites des membres inférieurs et d'hypertension artérielle (PERLEMUTER, 2003).

4.2 Diabète de type 2

4.2.1 Définition

Selon l'OMS, le diabète de type 2 « *résulte d'une mauvaise utilisation de l'insuline par l'organisme* ». Il y a une insulino-résistance, associée à une production insulinaire insuffisante. Contrairement au DT1, ce n'est pas une maladie auto-immune. Le DT2 représente aujourd'hui 90% des diabètes rencontrés dans le monde (MARSHALL, 2005).

4.2.2 Étiologies et facteurs de risques

Autrefois, le DT2 était souvent diagnostiqué chez des sujets de plus de 40 ans, obèses et ayant des antécédents familiaux de diabète. Il était appelé « diabète de la maturité ». Cette appellation est aujourd'hui impropre car la prévalence du DT2 dans la population jeune a significativement augmenté. L'âge n'est donc pas le seul facteur de risque du DT2 à prendre en compte.

Les facteurs environnementaux, et notamment l'hygiène de vie, sont primordiaux.

Depuis quelques années, les mauvaises habitudes alimentaires participent à la fulgurante augmentation de l'obésité, notamment juvénile. L'obésité est en effet un état d'insulino-résistance qui favorise l'apparition d'un DT2.

Au problème de l'alimentation déséquilibrée s'ajoute, dans nos sociétés modernes, le problème de la sédentarité, conséquence directe de l'urbanisation, de la mécanisation du travail et du développement des moyens de transport. L'activité physique est diminuée, les muscles moins sollicités. On observe donc une diminution de la captation du glucose par les cellules musculaires et une insulino-résistance (GUILLAUSSEAU, 2010).

Une étude menée sur les indiens Pima, dont le mode de vie a radicalement changé, a confirmé à nouveau le rôle déterminant des facteurs environnementaux dans le DT2, mais évoque également l'existence d'un facteur génétique.

En 1962, le généticien J.V. Neel élabore la théorie du « *génotype d'épargne* », selon laquelle les indiens Pima seraient dotés d'un génotype particulier leur permettant de stocker d'importantes réserves, afin de pouvoir faire face aux périodes de famine.

Lorsqu'ils vivaient de la chasse, de la cueillette et des récoltes, la sélection naturelle lors des périodes de disette a épargné les individus les plus résistants, c'est-à-dire ceux qui avaient été capables de constituer des réserves de graisse lors des périodes d'abondance. Ils ont été « épargnés » lors des périodes difficiles. Toutefois, ce génotype qui était autrefois à leur avantage, est devenu un facteur prédisposant au DT2 dans un contexte de mode de vie occidental. En effet, les conditions de vie des descendants des indiens Pima ont évolué.

Ils ont adopté un mode de vie occidental, où les périodes de disette ne sont qu'un lointain souvenir. Leur activité physique a largement diminué, leur alimentation est fortement calorique, riche en graisses et en sucres. Le stockage est devenu inutile. Par conséquent, les indiens Pima sont devenus obèses et diabétiques. L'association de facteurs génétiques et environnementaux est responsable de l'augmentation de la prévalence du DT2 dans cette population (PERLEMUTER, 2003).

Actuellement, la prévention primaire et secondaire du DT2 repose sur une modification de l'alimentation et une réadaptation à une activité physique régulière.

D'un point de vue génétique, il existe une concordance élevée pour le diabète de type 2 chez les jumeaux homozygotes (80 à 90%). En cas d'antécédents familiaux, le risque de devenir diabétique de type 2 est de 50% si les deux parents sont atteints, 30% si un seul est atteint.

De nombreuses études se sont donc penchées sur la composante génétique du DT2. Elles ont permis d'isoler de multiples *loci* associés au DT2. 18 variants ont été étudiés, mais leur contribution individuelle est mineure (GUILLAUSSÉAU, 2010).

Enfin, l'hypotrophie fœtale pourrait également être un facteur de risque de DT2. Des études, menées chez des hommes de 64 ans dont on connaissait le poids de naissance, ont révélé que la proportion de DT2 ou d'intolérance au glucose était de 40% chez les sujets dont le poids de naissance était inférieur à 2,5 kg, et de 14% seulement chez les sujets dont le poids de naissance était supérieur à 4,3 kg (PERLEMUTER, 2003).

Un défaut d'apport en nutriments et en acides aminés au cours de la vie fœtale pourrait être responsable d'une insuffisance de développement des îlots de Langerhans, et donc d'une prédisposition au DT2 (GUILLAUSSÉAU, 2010).

4.2.3 Physiopathologie

Le DT2 est caractérisé par deux éléments majeurs : une insulino-résistance et une incapacité des cellules pancréatiques à sécréter suffisamment d'insuline (Fig. 13), génétiquement transmise ou acquise (GUILLAUSSÉAU, 2010).

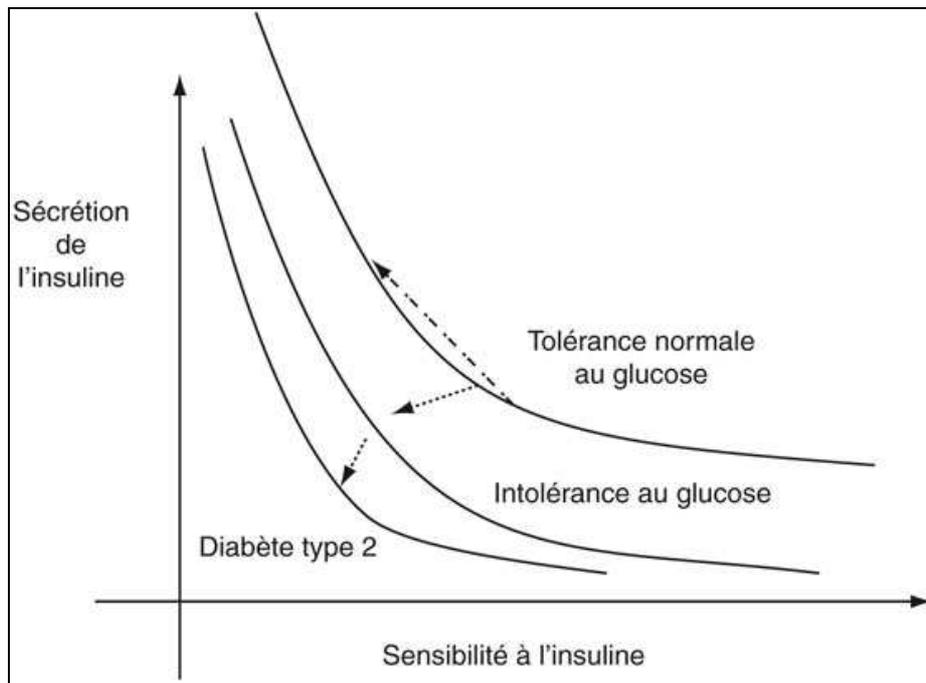


Figure 13: Relation hyperbolique entre la sensibilité à l'insuline et la sécrétion d'insuline en cas de DT2, d'intolérance au glucose ou de tolérance normale au glucose

(d'après MONNIER, 2010)

Comparativement aux sujets sains, les diabétiques de type 2 ont une sensibilité à l'insuline et une sécrétion insulinaire nettement diminuées.

4.2.3.1 Insulino-résistance

L'obésité constitue un facteur de risque d'insulino-résistance. L'augmentation de la masse adipeuse est associée à une diminution de l'action de l'insuline. Il y a une réduction de la captation du glucose et de l'action de l'insuline sur le foie et les tissus insulinosensibles (FEVE, 2006).

Le tissu adipeux est un tissu de réserve énergétique, mais également un organe endocrine. Les adipocytes et les macrophages infiltrant le tissu adipeux sécrètent des hormones appelées adipokines, qui induisent une inflammation. Chez le sujet obèse, on observe une production anormale d'adipokines et l'activation de voies de signalisation pro-inflammatoires. Sur le plan biochimique, il y a une élévation des concentrations plasmatiques de CRP (Protéine C-Réactive), de TNF- α (Tumor Necrosis Factor), d'IL-6 (Interleukine 6) et d'autres marqueurs de l'inflammation.

L'obésité est donc un état inflammatoire chronique du tissu adipeux (FEVE, 2006).

Parmi les adipokines sécrétées, on retrouve :

- l'IL-6
- le TNF- α
- la leptine
- l'adiponectine.

L'IL-6 est une cytokine pro-inflammatoire, elle stimule la production hépatique de CRP, et joue un rôle dans l'insulinorésistance. Sa production par le tissu adipeux est augmentée en cas d'obésité. Chez le sujet obèse, un taux élevé de CRP multiplie au moins par deux le risque de survenue de DT2 dans les trois ou quatre ans.

Le TNF- α altère la sensibilité à l'insuline des cellules. Des expériences menées chez des souris ont montré une meilleure insulinosensibilité chez des souris dépourvues de TNF- α ou de récepteur au TNF- α . À contrario, une surexpression du TNF- α par le tissu adipeux de souris obèses engendre une insulinorésistance. Cette cytokine serait responsable d'une phosphorylation anormale sur des résidus sérine d'IRS-1 (Insulin Receptor Substrate), ce qui rend impossible l'interaction de l'insuline avec son récepteur. Il faut toutefois préciser que l'expression de TNF- α est très faible dans le tissu adipeux humain, même dans les cas d'obésité (FEVE, 2006).

Les concentrations de leptine sont liées au degré d'obésité, notamment à l'augmentation de la masse grasse. Elle agit principalement au niveau du système nerveux central, où elle exerce un contrôle sur la prise alimentaire (effet satiétogène). Mais il existe également une relation entre la leptinémie et l'état inflammatoire chronique de l'obésité. La leptine induirait une augmentation de la réponse pro-inflammatoire.

L'adiponectine est une protéine particulière. Son taux diminue chez les patients obèses insulino-résistants et chez les patients diabétiques de type 2. L'adiponectine jouerait un rôle protecteur contre l'insulino-résistance. Elle possède également d'autres propriétés : elle diminue la néoglucogenèse hépatique (en inhibant la phosphoénolpyruvate carboxykinase et la glucose-6-phosphatase), elle diminue la réponse inflammatoire induite par le TNF- α , et exerce un effet protecteur vasculaire en agissant sur le processus athérogène (FEVE, 2006). Elle est inhibée par le TNF- α et l'IL-6.

Le second mécanisme de l'insulino-résistance met en jeu les acides gras libres.

L'insuline est une hormone qui inhibe la lipolyse. Dans le DT2, comme l'insulinosécrétion est perturbée, les acides gras ne sont plus dégradés. Les taux de lipides circulants, appelés acides gras libres (AGL) augmentent dans la circulation, et vont stimuler la néoglucogenèse, la synthèse des triglycérides et la production hépatique de glucose. Au niveau du muscle, les AGL inhibent la captation du glucose et son métabolisme. Ils agissent également sur l'insulinosécrétion ; on parle de lipotoxicité (GUILLAUSSÉAU, 2010).

4.2.3.2 Anomalies de l'insulinosécrétion

Pour maintenir une euglycémie dans un contexte d'insulino-résistance, la production insulinique doit être augmentée. Les cellules pancréatiques sont donc fortement sollicitées ; on parle de phénomène de compensation de l'insulino-résistance par la cellule β .

Chez des sujets sans prédisposition génétique à un DT2, le pancréas est en mesure d'accroître la sécrétion insulinique face à un état d'insulino-résistance. La glycémie est ainsi maintenue dans des valeurs normales.

En revanche, chez des sujets prédisposés à un DT2, la cellule β est incapable de réaliser un effort supplémentaire de production d'insuline ; il y a donc une élévation progressive de la glycémie, qui aboutit à un diabète (GUILLAUSSÉAU, 2010).

Les défaillances de l'insulinosécrétion sont de différents types :

- anomalie de la pulsatilité
- anomalie de la cinétique
- anomalies quantitatives ou qualitatives
- anomalies évolutives.

Dans des conditions physiologiques normales, l'insuline « est sécrétée à l'état basal selon un mode pulsatile, avec des pics toutes les 10 à 15 minutes qui se superposent à un « fond » fait d'oscillations plus amples et plus lentes, dont la périodicité est de 60 à 120 minutes » (GUILLAUSSEAU, 2010).

Le mode de sécrétion le plus actif sur le contrôle de la glycémie est le mode pulsatile. Il est non seulement plus efficace, mais il nécessite beaucoup moins d'insuline que le mode de sécrétion continu, pour obtenir un même résultat. Chez des patients atteints de DT1, des expériences ont montré que, pour le maintien d'une glycémie normale, il fallait 40% d'insuline en moins lorsqu'on passait d'une administration d'insuline continue à une administration pulsatile.

La pulsatilité de l'insulinosécrétion est donc la voie la plus efficace et la plus économe pour le maintien d'une glycémie normale. Or, dans le DT2, il y a une diminution, voire une disparition totale, de cette sécrétion rapide de l'insuline. Elle s'observe dès les prémices de la maladie (GUILLAUSSEAU, 2010).

La seconde anomalie est une disparition de la phase précoce de l'insulinosécrétion après une administration de glucose par voie intraveineuse. Habituellement, on distingue deux périodes successives de sécrétion d'insuline : une première phase précoce (indispensable pour la stimulation hépatique et le contrôle de la glycémie), et une seconde phase plus tardive, au cours de laquelle de grandes quantités d'insuline sont sécrétées. La première phase joue donc un rôle de signal, qui déclenche les réactions de contrôle de la glycémie. Dans le DT2, elle disparaît dès les débuts de la maladie, et ce lorsque la glycémie est supérieure à 6,39 mmol/L (1,15 g/L) (GUILLAUSSEAU, 2010).

On observe également des anomalies quantitatives et qualitatives de l'insulinosécrétion. D'un point de vue quantitatif, il y a une insulino-pénie franche, à la fois à l'état basal et après charge en glucose. Sur le plan qualitatif, il y a une diminution de la sécrétion d'insuline « vraie », au profit d'une hypersécrétion de pro-insuline et de peptides immatures.

Chez les diabétiques de type 2, la production insulinique est donc beaucoup plus faible, mais également de moins bonne qualité (GUILLAUSSEAU, 2010).

Enfin, le DT2 est marqué par une nette diminution de la masse des cellules β , due à un accroissement de l'apoptose des cellules pancréatiques (GUILLAUSSEAU, 2010).

4.2.4 Évolution de la maladie

Le DT2 est une maladie évolutive. Pendant de nombreuses années, la maladie peut être asymptomatique. Au début, la sécrétion insulinique est conservée, mais elle va se dégrader progressivement au fil du temps, et les complications vont apparaître (Fig. 14).

L'évolution du DT2 se fait en trois temps:

- le pré-diabète,
- le diabète méconnu,
- le diabète connu.

L'étape de pré-diabète est une période pendant laquelle le sujet ne présente pas d'hyperglycémie (c'est pour cela que l'on ne peut parler de diabète). Toutefois, on retrouve de nombreux facteurs de risques de développer un DT2 et des complications : l'obésité, les antécédents familiaux, une dyslipidémie.

Ensuite vient la phase du diabète méconnu, où le sujet est diabétique, mais comme aucun symptôme particulier ne vient l'alerter, il l'ignore. Cette période, entre le début de la maladie et son diagnostic, peut durer de 4 à 7 ans.

Enfin, le diabète connu peut lui-même être divisé en 2 périodes majeures selon le niveau de complications : le diabète non compliqué, et le diabète compliqué (MONNIER, COLETTE, 2010).

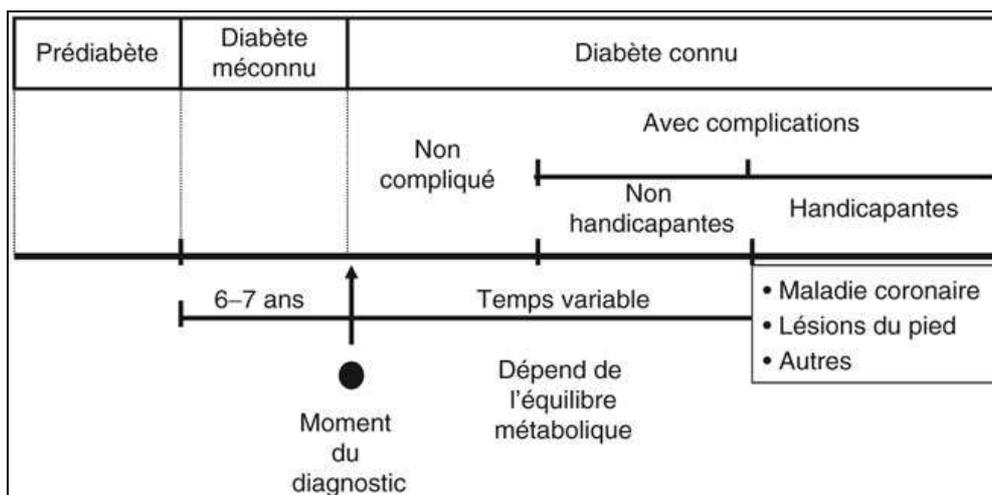


Figure 14: Histoire naturelle du diabète de type 2

(d'après MONNIER, 2010)

4.2.5 Symptomatologie et complications

Le DT2 est une maladie insidieuse puisque peu de symptômes sont perceptibles au début de la maladie. Le diagnostic est souvent établi tardivement, lors d'une complication (infarctus du myocarde, rétinopathie avancée ou néphropathie).

Contrairement au DT1, il n'y a pas de risque de cétose puisqu'il reste une sécrétion basale d'insuline, tout du moins au début de la maladie.

La principale complication aigüe du DT2 est l'état hyperosmolaire. C'est le résultat d'une hyperglycémie majeure, sans compensation hydrique. Il y a donc une hyperosmolarité plasmatique avec déshydratation intracellulaire (PERLEMUTER, 2003).

Les états hyperosmolaires surviennent généralement chez des diabétiques de type 2 non diagnostiqués, ou chez des patients ayant un traitement antidiabétique oral. Ils sont définis par :

- une hyperglycémie sévère > 33 mmol/L (6 g/L) ;
- une osmolarité plasmatique > 350 mmol/L ;
- un pH $> 7,20$ avec bicarbonates plasmatiques > 15 mmol/L ;
- une cétose absente ou modérée ;
- une déshydratation majeure (PERLEMUTER, 2003).

Les premiers signes sont ceux de la déshydratation : asthénie et perte de poids. Ensuite apparaissent les troubles de la conscience (dus à une diminution du volume cérébral), avec installation d'un état de stupeur, puis d'un coma profond. Il y a une diminution du débit cardiaque et une augmentation de la viscosité sanguine. On peut craindre un collapsus cardiovasculaire. Le coma hyperosmolaire est une complication grave, qui nécessite une prise en charge hospitalière immédiate.

Le patient diabétique doit toujours veiller à une hydratation correcte, et intensifier la surveillance glycémique ou urinaire lorsque des symptômes précoces tels que la soif, la polyurie ou un amaigrissement rapide surviennent (BLICKLÉ, 2010).

Les complications à long terme du DT2 sont les mêmes que celles du DT1, à savoir les complications micro- et macrovasculaires.

Les formes sévères de néphropathie diabétique sont plus rares que chez les diabétiques de type 1. Les protéinuries modérées isolées sont fréquentes.

Une rétinopathie est retrouvée chez 37% des patients lors du diagnostic. Les formes sévères sont plus rares que dans le DT1.

La neuropathie peut prendre différents aspects : polynévrite sensitive des membres inférieurs, mal perforant plantaire, etc. Elle implique le passage à l'insulinothérapie.

Le DT2 est souvent compliqué d'une hypertension artérielle, une coronarite, un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral ou une artérite des membres inférieurs (PERLEMUTER, 2003).

DEUXIÈME PARTIE : DIABÈTE PRÉEXISTANT A LA GROSSESSE

1. ÉPIDÉMIOLOGIE

1.1 Épidémiologie des diabètes de type 1 et 2

Au cours de ces dernières années, la prévalence du diabète dans la population mondiale n'a eu de cesse d'augmenter, jusqu'à atteindre des proportions épidémiques. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, on compte 220 millions de personnes diabétiques dans le monde. 90% d'entre elles sont atteintes de DT2. Cette épidémie touche à la fois les pays développés et les pays en voie de développement, et risque de progresser de manière dramatique dans les années à venir.

En France, l'institut de veille sanitaire (InVS), étudie l'évolution de la prévalence du diabète traité pharmacologiquement (par insuline ou par ADO ou les deux) dans la population. Il s'appuie sur les données de l'assurance maladie. En 2009, on dénombrait 2,9 millions de personnes diabétiques traitées pharmacologiquement, soit 4,4% de la population résidant en France.

Parmi elles:

- 16 000 sujets étaient diabétiques de type 1,
- 2,7 millions étaient diabétiques de type 2.

Ces chiffres ne tiennent pas compte des diabètes diagnostiqués mais non traités (refus de soins par le patient), ni des diabètes non diagnostiqués (FAGOT-CAMPAGNA, 2010).

De 2000 à 2009, le nombre de diabétiques traités est passé de 1,6 à 2,9 millions. L'évolution de la prévalence du diabète est estimée à + 6% par an.

Cette augmentation est directement liée à une autre épidémie : celle de l'obésité. Rappelons que le surpoids et l'obésité sont des facteurs de risque bien connus du DT2. Ils provoquent un état d'insulinorésistance, terrain favorable au développement d'un diabète. En France, les études Obepi menées de 1997 à 2009 sur 25 000 personnes, ont permis d'étudier ce fléau. En métropole, en 2006, 41% des hommes et 24% des femmes de 18 à 47 ans étaient atteints de surpoids. Par ailleurs, 16% des hommes et 18% des femmes étaient victimes d'obésité. Depuis 12 ans, on estime que la prévalence de l'obésité augmente de 5,9% par an (FAGOT-CAMPAGNA, 2010).

De 2007 à 2010, InVS a réalisé une grande étude épidémiologique sur le diabète en France. L'étude Entred s'intéresse à un échantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques résidant en France métropolitaine ou dans les départements d'outre-mer (DOM), d'environ 10 000 personnes (FAGOT-CAMPAGNA, 2010).

Chez les adultes (+ de 18 ans) diabétiques traités pharmacologiquement :

- 5,6% sont diabétiques de type 1,
- plus de 91,9% d'entre eux sont diabétiques de type 2 (Fig. 15).

Les 2,5% restants correspondent à d'autres formes de diabète, tels que les diabètes gestationnels et les diabètes secondaires ou génétiques (diabètes cortico-induits, secondaires à une pancréatite ou une mucoviscidose, diabètes Mody...).

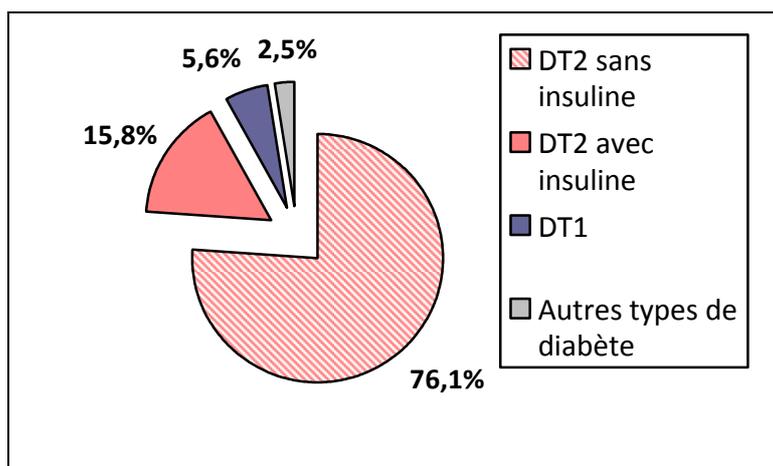


Figure 15: Prévalence des différents types de diabète selon l'étude Entred
(d'après FAGOT-CAMPAGNA, 2010)

Le DT2 est donc la forme la plus fréquente de diabète. Son dépistage est recommandé en France chez les personnes de plus de 45 ans et présentant des facteurs de risque (surpoids, obésité...).

Parmi les sujets DT2 traités pharmacologiquement :

- 82,6% sont des DT2 traités uniquement par ADO
- 17,4% sont des DT2 traités par insuline avec ou sans ADO.

Les études montrent que les hommes sont en général plus touchés par le diabète que les femmes. Dans la population générale, 6,4% des hommes et 4,5% des femmes, à âge égal, sont diabétiques. Cette tendance s'inverse dans les DOM. À La Réunion par exemple, 9,6% des femmes sont diabétiques, contre 7,9% chez les hommes.

La prévalence du diabète varie selon les zones géographiques étudiées (Tab. 5). Elle particulièrement élevée dans les DOM, les régions du nord et du nord-est. En revanche, les taux sont beaucoup plus faibles dans l'ouest de la France (Bretagne, Aquitaine et Pays de la Loire) (FAGOT-CAMPAGNA, 2010).

La prévalence varie également selon les facteurs socio-économiques. Le taux est d'autant plus élevé que les conditions socio-économiques sont faibles. Par exemple, le risque de diabète est deux à trois fois supérieur chez les femmes ouvrières que chez les cadres.

Les origines ethniques sont également un facteur de prédisposition au diabète, notamment dans la population féminine. Les femmes d'origine maghrébine ont un risque deux fois plus élevé que les femmes d'origine française de développer un diabète (FAGOT-CAMPAGNA, 2010).

Tableau 5: Prévalence du diabète traité pharmacologiquement en 2009 en France, selon la région

(d'après FAGOT-CAMPAGNA, 2010)

DOM	La Réunion	8,8%
	Guadeloupe	8,1%
	Martinique	7,4%
	Guyane	7,3%
Nord et Nord-est de la métropole	Nord-Pas-de-Calais	5,4%
	Picardie	5,3%
	Champagne-Ardenne	5,0%
	Alsace	5,0%
Région Ile-de-France	Seine-Saint-Denis	5,8%
	Val d'Oise	5,1%
	Yvelines	3,9%
	Hauts-de-Seine	3,8%
	Paris	3,2%
Ouest de la métropole	Bretagne	3,0%
	Pays de la Loire	3,6%
	Aquitaine	3,9%

Ainsi cette émergence du diabète, notamment dans la population jeune, laisse à penser que la grossesse diabétique sera « *un sujet de préoccupation croissante* » (HIERONIMUS, 2004).

1.2 Épidémiologie des grossesses chez les femmes diabétiques de type 1 ou de type 2

En Europe, le taux de femmes enceintes ayant un diabète préexistant varie de 4 à 15 pour 1000 grossesses.

Une étude prospective nationale menée en Angleterre, Pays de Galles et Irlande du Nord, montre que la proportion de femmes diabétiques (DT1 ou DT2) enceintes est de 3,8 pour 1000 grossesses (MACINTOSH, 2006).

Le diabète de type 1 représente 5 à 10% des diabètes de la femme enceinte. Il concerne environ une grossesse sur 1000 (JORDAN, 2007). Autrefois, il constituait la majorité des cas de grossesses diabétiques, mais, avec l'émergence du DT2 chez la jeune population, et donc inévitablement chez les jeunes femmes en âge de procréer, ces statistiques sont en passe de s'inverser.

Le nombre de femmes enceintes ayant un DT2 représente une part de moins en moins négligeable des grossesses diabétiques. Toutefois, l'estimation exacte de la prévalence du diabète du DT2 au cours de la grossesse reste délicate. Les causes sont multiples. D'une part, de nombreux cas de diabètes gestationnels diagnostiqués précocement au cours de la grossesse sont en réalité des cas de DT2 préexistants, mais méconnus. D'autre part, le dépistage du diabète gestationnel n'étant pas systématique ni consensuel, certains cas de DT2 peuvent passer inaperçus, même au cours de la grossesse, si aucun test n'est effectué (HIERONIMUS, 2004).

Par conséquent, les études épidémiologiques sur le DT2 au cours de la grossesse sont encore rares.

Parmi les grossesses diabétiques, plus de la moitié concerneraient des femmes atteintes de DT2.

Selon les pays, les statistiques divergent (Fig. 16). Une étude japonaise montre que 70% des femmes enceintes diabétiques ont un DT2 (LAPOLLA, 2008).

Une étude française, réalisée entre 2000 et 2001 et portant sur 435 femmes diabétiques enceintes, recense 66,4% de femmes ayant un DT1 contre 33,6% des femmes ayant un DT2 (Diabetes and Pregnancy Group, France, 2003).

L'étude « Confidential Enquiry into Maternal and Child Health », menée en Angleterre, Pays de Galles et Irlande du Nord, dénombreait 27,6% de DT2 parmi les femmes ayant un diabète prégestationnel (LAPOLLA, 2008).

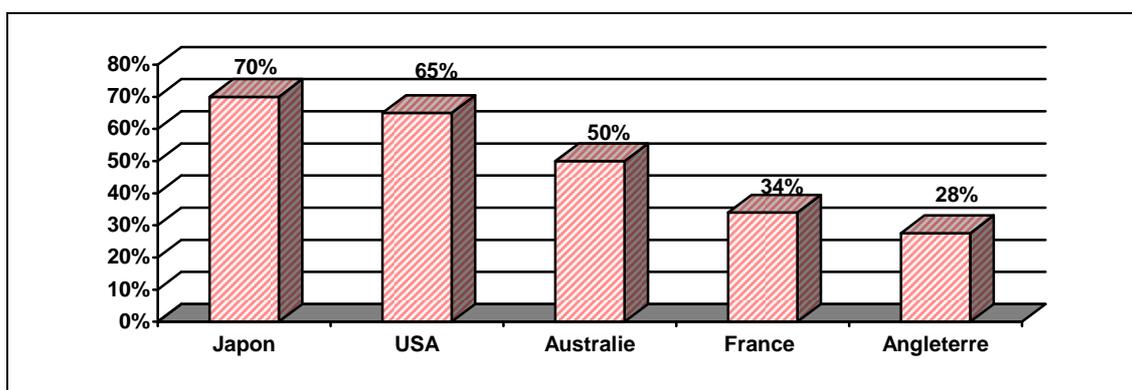


Figure 16: Pourcentage de femmes ayant un DT2 parmi les femmes diabétiques enceintes, selon les pays

(d'après LAPOLLA, 2008)

Les femmes enceintes ayant un DT2 sont en général plus âgées, plus obèses et d'une parité supérieure, comparativement aux femmes DT1. Elles appartiennent plus souvent à des ethnies non caucasiennes à risque de diabète (afro-américaines, hispaniques, sud-est asiatiques, polynésiennes) et sont de conditions socio-économiques défavorables. Elles cumulent ainsi de nombreux facteurs de risque périnataux dont nous reparlerons plus tard (HIERONIMUS, 2004).

2. RISQUES POUR L'ENFANT

2.1 Rappels d'embryologie

La durée normale de la grossesse est de 9 mois, soit 41 semaines d'aménorrhée (SA) ou 39 semaines de grossesses (SG). Le nombre de semaines de grossesse (SG) est calculé à partir de la date de fécondation. Le nombre de semaines d'aménorrhée (SA) est calculé à partir de la date de début des dernières règles, soit le nombre de semaines de grossesses auquel on ajoute 15 jours. Dans le milieu médical, la référence pour tout suivi de grossesse est le nombre de semaines d'aménorrhée (LANGMAN, 2003).

L'embryologie étudie la succession des transformations de l'œuf fécondé pour aboutir à un nouvel être. Ce développement, se décompose en deux étapes majeures : la période embryonnaire et la période fœtale.

La première est la période embryonnaire. Elle débute lors de la fécondation et dure 60 jours. Elle s'achève donc à la fin du deuxième mois. Malgré sa courte durée, cette période est fondamentale car l'embryon y acquiert sa forme presque définitive (morphogénèse). Les principales ébauches organiques apparaissent (organogénèse). L'embryon se modifie considérablement. Dès la fin du 2^{ème} mois, les formes extérieures du corps sont bien identifiables (DAVID, 1968). La période d'organogénèse est une période critique. Les ébauches des organes résultent de la multiplication massive des colonies de cellules souches. Cependant, ces cellules sont très sensibles aux facteurs tératogènes, génétiques ou extérieurs. C'est au cours de ces quelques semaines que sont induites les grandes malformations (Fig. 17). C'est une période de haute sensibilité tératogène (LANGMAN, 2003).

La seconde étape est la période fœtale, qui s'étend du début du 3^{ème} mois (61^{ème} jour) jusqu'à la naissance. Il y a une différenciation tissulaire (histogénèse) ainsi qu'une croissance et une maturation des ébauches organiques (DAVID, 1968). Du 3^{ème} au 5^{ème} mois, la croissance en longueur du fœtus est très rapide. L'accroissement pondéral est plus tardif, au cours des 8^{ème} et 9^{ème} mois, pendant lesquels le poids du fœtus augmente d'environ 700 g par mois. Peu de malformations sont induites pendant cette période, mais certaines déformations ou perturbations du développement peuvent survenir (LANGMAN, 2003).

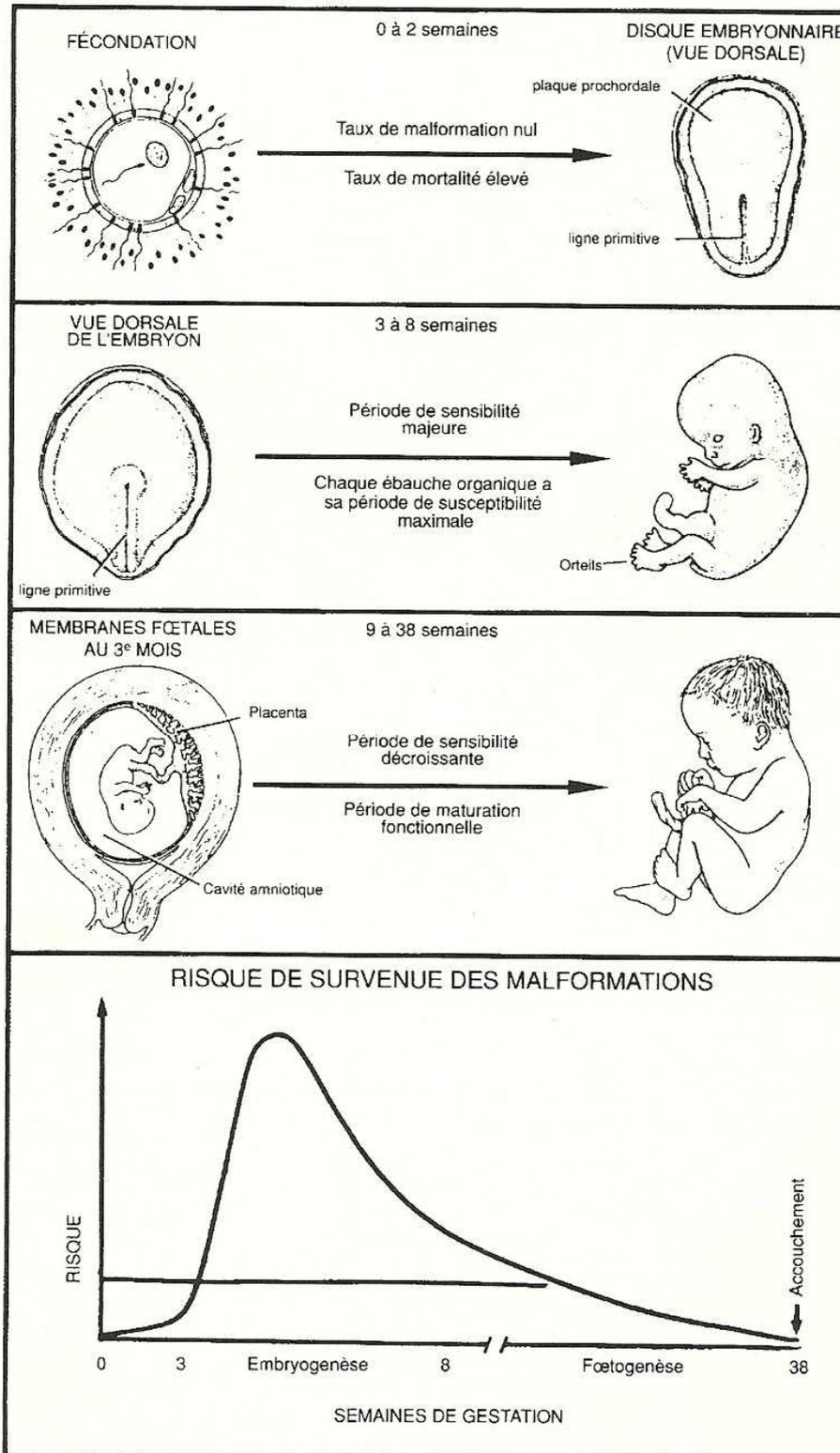


Figure 17: Les différentes périodes de sensibilité tératogène
(d'après LANGMAN, 2003)

2.2 Complications embryonnaires et fœtales

Grossesse et diabète conjugués forment une situation métabolique à risque pour la mère et pour l'enfant à naître. Toutefois, si le diabète est bien équilibré, ces risques sont minimes. Dans le cas contraire, on parle d'embryofœtopathie diabétique : c'est l'ensemble des conséquences pour l'enfant des désordres liés au diabète. Parmi elles, on retrouve des malformations congénitales, des macrosomies ou des complications néonatales (GALTIER, 2010).

2.2.1 Étiologies

Au cours de la grossesse, les échanges entre la mère et le fœtus s'effectuent par l'intermédiaire du placenta. Rappelons que cette structure possède deux fonctions majeures : l'échange des gaz et des produits métaboliques entre les circulations maternelle et fœtale (ces deux dernières étant toujours distinctement séparées l'une de l'autre), et la sécrétion hormonale (LANGMAN, 2003).

Le glucose passe la barrière placentaire. La glycémie fœtale est dépendante de la glycémie maternelle. Toute hyperglycémie maternelle entraîne donc inévitablement une élévation de la glycémie chez le fœtus, ce qui explique les retentissements catastrophiques des variations glycémiques maternelles sur le fœtus lors de la grossesse. Les différents transporteurs du glucose impliqués sont GLUT-1 au pôle maternel, et GLUT-3 au pôle fœtal. Cette barrière peut également être franchie par les acides gras libres et les corps cétoniques. En revanche, ce passage est impossible pour l'insuline, en raison de son important poids moléculaire (GALTIER, 2010).

Les mécanismes de tératogénicité du diabète sont encore mal connus. Plusieurs facteurs sont en cause, mais l'hyperglycémie semble être le principal agent tératogène. Une hyperglycémie importante et prolongée est donc dangereuse pour le fœtus. L'hypoxie, l'hypercétonémie et la glycosylation des protéines sont également impliquées ; elles altèrent les voies de transmission des signaux moléculaires et perturbent ainsi l'embryogénèse.

Des études sur les modèles animaux ont mis en évidence les effets néfastes de l'hypoglycémie sur le déroulement normal de la cardiogenèse. Une baisse de la glycémie altère la morphologie, la fonction, le métabolisme et l'expression de certaines protéines au niveau du cœur en développement. Une hyperglycémie, le bêta-hydroxybutyrate (cétone produite lors d'une acidocétose) ou les inhibiteurs de la somatomédine (hormone de croissance) participent à l'apparition d'anomalies du tube neural (ALLEN, 2007).

Les mécanismes exacts de l'embryofœtopathie diabétique restent flous, mais un constat est désormais bien établi : le taux d'hémoglobine glyquée en tout début de grossesse joue un rôle déterminant. Le risque d'avortements spontanés précoces, de malformations ou de mort fœtale est directement lié au taux d'hémoglobine glyquée.

L'hémoglobine glyquée A_{1c} (HbA_{1c}), est l'outil majeur d'évaluation de l'équilibre glycémique. C'est une hémoglobine A qui a fixé du glucose selon le processus normal, continu et irréversible de la glycosylation. Son dosage est fiable. Il renseigne sur l'évolution de la glycémie du sujet au cours des trois derniers mois (contrairement à la glycémie capillaire par exemple qui indique la glycémie à un instant *t*). Il permet d'évaluer la qualité de l'équilibre du diabète sur plusieurs semaines. Sa valeur normale est inférieure à 6% pour une personne non diabétique. Plus la valeur est élevée, plus le diabète est déséquilibré.

De nombreuses études se sont penchées sur l'évolution du taux de malformations en fonction du taux d'HbA_{1c} en période périconceptionnelle. L'une d'entre elles, menée en France en 2000-2001 chez des femmes enceintes diabétiques (DT1 et DT2 confondus), montre que chez les femmes ayant une HbA_{1c} au premier trimestre supérieure à 8%, les taux de malformations périnatales, de malformations congénitales et de prématurité sont plus élevés que chez les femmes dont l'HbA_{1c} est inférieure à 8% (Fig. 18) (Diabetes and Pregnancy Group, France, 2003).

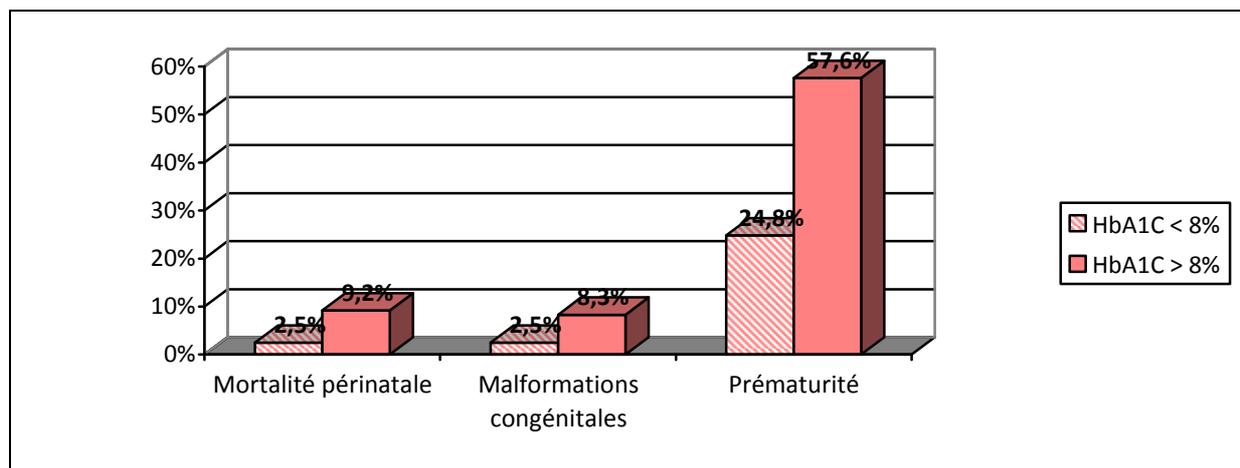


Figure 18: Embryofœtopathie diabétique en fonction du taux d'HbA_{1c} du premier trimestre de grossesse

(d'après Diabetes and Pregnancy Group, France, 2003)

Ces résultats confirment le lien entre le taux d'HbA_{1c} et le risque pour le fœtus. La normalisation glycémique, notamment au début de la grossesse, voire avant, est donc d'une importance capitale. C'est ici tout l'intérêt du programme de prise en charge préconceptionnelle de la femme diabétique. Cet accompagnement permet de minimiser les risques inhérents à une telle grossesse : il est indispensable. Il convient donc de rassurer et d'encourager les futures mères diabétiques, en leur expliquant que le taux d'HbA_{1c} peut être contrôlé par une surveillance glycémique étroite, ce qui permet de réduire considérablement les complications.

2.2.2 Avortements spontanés précoces et mortalité fœtale *in utero*

Chez les femmes diabétiques, les taux d'avortements spontanés précoces et de mortalité fœtale *in utero* sont significativement plus élevés que dans la population générale.

La fréquence de survenue d'une fausse couche spontanée est de 32% chez les femmes diabétiques (si l'HbA_{1c} est supérieure à 8%), contre 15% dans la population générale. Le risque est plus élevé lorsque le diabète est mal équilibré.

Une enquête menée dans la région de Liverpool entre 1995 et 1999 chez des patientes insulino-dépendantes, rapporte un taux de mort fœtale *in utero* de 30,1 pour 1000 naissances (JORDAN, 2007).

En France, l'étude multicentrique conduite entre 2000 et 2001, relate un taux de 3,5%, contre 1% dans la population générale. Dans cet échantillon, 42% des cas de mort fœtale étaient liés à des malformations congénitales majeures (Diabetes and Pregnancy Group, France, 2003).

On considère que le risque de mortalité fœtale est 3 à 5 fois plus élevé chez les femmes ayant un diabète préexistant. Le danger est permanent, notamment en fin de grossesse. Il faut toutefois préciser que la plupart des cas surviennent au cours de grossesses diabétiques mal équilibrées. Une néphropathie diabétique, un tabagisme ou un faible niveau socio-économique sont également des facteurs de risque. L'acidose est également une circonstance aggravante, elle peut entraîner une hypoxie relative de certains tissus, ou une production excessive de lactates (LEPERCQ, 2009).

2.2.3 Malformations congénitales

Il n'existe pas de malformation « spécifique » au diabète (excepté le syndrome de régression caudale qui est exceptionnel). Tous les types de malformations congénitales observés dans la population générale peuvent survenir en cas de diabète, mais de manière plus fréquente (LEPERCQ, 2009).

Les principales anomalies congénitales associées à un diabète préexistant affectent le système cardiovasculaire, le système nerveux central, la face et les membres (Tab. 6). L'atteinte est souvent multiviscérale.

La constitution des malformations congénitales est très précoce, elle intervient pendant la période d'organogénèse, entre la 5^{ème} semaine et la 8^{ème} semaine d'aménorrhée. Le risque tératogène est donc maximal en début de grossesse.

En Europe, chez les femmes diabétiques de type 1, la fréquence de malformations graves est de 4 à 9% (LEPERCQ, 2009).

En France, elle est de 4,1 %, soit deux fois supérieure à la population générale (Diabetes and Pregnancy Group, France, 2003).

Tableau 6: Malformations congénitales associées à un diabète maternel préexistant
(d'après ALLEN, 2007)

Appareil concerné	Malformations	Incidence
Système nerveux central	Anomalies de la moelle épinière par défaut de soudure, holoprosencéphalie, absence de corps calleux, malformation d'Arnold-Chiari, schizencéphalie, microcéphalie, macrocéphalie, agénésie des voies olfactives, hydrocéphalie	1 à 5 ‰
Système cardiovasculaire	Transposition des grands vaisseaux, communication interventriculaire, communication inter-auriculaire, tétralogie de Fallot, coarctation, artère ombilicale unique, hypoplasie du ventricule gauche, cardiomégalie	2 à 34 ‰
Système gastro-intestinal	Sténose du pylore, atrésie duodénale, microcôlon, imperforation anale ou rectale, kyste ou fistule omphalo-entérique, hernies	1 à 15 ‰
Système génito-urinaire	Agénésie rénale, kystes rénaux, hydronéphrose, duplication urétérale, urétérocèle, agénésie utérine, vagin hypoplasique, micropénis, hypospadias, cryptorchidisme, hypoplasie des testicules, organes génitaux ambigus	2 à 32 ‰
Système musculosquelettique	Dysgénésie caudale, craniosynostose, anomalies costovertébrales, réduction des membres, pied bot, contractures, polysyndactylie	2 à 20 ‰
Autre	Fente palatine	

Selon une étude menée au CHU de Nice sur des femmes enceintes diabétiques, le taux de malformations est 7 fois plus élevé lors d'une grossesse diabétique que dans la population générale (Fig. 19).

Ce taux est de 15,8% chez les enfants nés de mère ayant un DT2, et de 16,2% chez les enfants nés de mère ayant un DT1. Les malformations observées dans les deux types de diabète sont comparables, elles touchent les mêmes organes (HIERONIMUS, 2003).

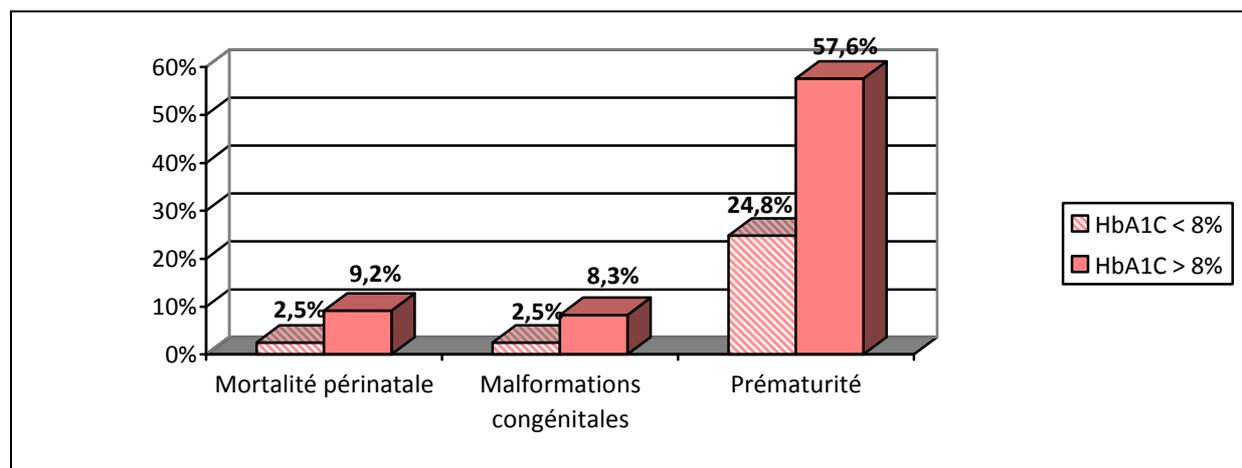


Figure 19: Comparaison du pronostic fœtal chez les personnes DT2 et dans la population générale

(d'après HIERONIMUS, 2003)

Les malformations congénitales sont en cause dans 50 à 60% des cas de mortalité périnatale (LEPERCQ, 2009).

Ici encore, le degré d'hyperglycémie conditionne la survenue de malformations. Le risque augmente proportionnellement au taux d'HbA_{1c}.

Lorsque la valeur de l'HbA_{1c} au premier trimestre est supérieure à 8%, le risque est de 8,3% (contre 2,5% lorsqu'elle est inférieure à 8%). Pour une femme enceinte diabétique, lorsque ce taux est aux alentours de 6% au moment de la conception, le risque de malformations est le même que pour les femmes enceintes non diabétiques.

Une programmation préconceptionnelle permet de réduire de plus de 70% les cas de malformations congénitales (Diabetes and Pregnancy Group, France, 2003).

2.2.4 Au cours des 2^{ème} et 3^{ème} trimestres

Les deuxième et troisième trimestres correspondent à la période de développement fœtal. L'hyperglycémie maternelle, à laquelle s'ajoute un excès d'acides aminés et d'acides gras libres, entraîne un hyperinsulinisme fœtal. Le risque principal de cette sécrétion accrue d'insuline est la macrosomie.

- Macrosomie fœtale

Lors des grossesses diabétiques, l'hyperglycémie maternelle provoque une hyperglycémie fœtale, qui déclenche à son tour un hyperinsulinisme fœtal réactionnel. Une des conséquences les plus fréquemment rapportées chez le nouveau-né de mère diabétique est la macrosomie.

Il n'existe pas de définition standard. En l'absence de consensus, on considère qu'un enfant est macrosome lorsque son poids absolu est supérieur à 4000 g (ou 4500 g), ou lorsque son poids relatif à l'âge gestationnel est supérieur au 90^{ème} (ou 97^{ème}) percentile (LEPERCQ, 2005). Toutefois, le poids de naissance ne renseigne pas sur l'uniformité de l'excès pondéral. Il serait donc plus pertinent d'utiliser l'index pondéral (IP). C'est un indice de masse corporelle qui prend en compte le poids et la taille (poids en g x 100 / taille en cm³). Il permet de différencier les macrosomes globaux (IP < 90^{ème} percentile) qui sont des enfants grands et lourds, des macrosomes segmentaires (IP > 90^{ème} percentile) qui sont trop lourds pour leur taille (LEPERCQ, 2009). Les critères retenus pour le diagnostic de la macrosomie sont propres à chaque médecin, ils diffèrent également selon la pratique de l'hôpital.

Selon les critères, la fréquence de la macrosomie varie entre 10% et 45% chez les nouveau-nés de mère diabétique (LEPERCQ, 2005).

L'enfant présente un excès de tissu adipeux. Cette adiposité est répartie de façon dysharmonieuse. Elle se développe au niveau des tissus insulinosensibles. Elle est prédominante au niveau thoracique. Il y a une augmentation du périmètre scapulaire. Le foie, le cœur, la rate, les surrénales et le pancréas sont hypertrophiés. Il peut y avoir une cardiomégalie malformative, responsable d'insuffisance cardiaque par hypertrophie du septum (GALTIER, 2010).



*Figure 20: Nouveau-né macrosome
(d'après MEUR, 2007)*

Visuellement, l'enfant est obèse, bouffi et rouge (Fig. 20). Comme la croissance du cerveau n'est pas touchée, on observe souvent une microcéphalie relative (JORDAN, 2007).

La macrosomie est multifactorielle. Outre l'hyperglycémie maternelle, le sexe foetal, l'âge gestationnel, la prise de poids de la mère pendant la grossesse, la tolérance au glucose et la sensibilité à l'insuline maternelles sont autant de facteurs qui influent sur la variation du poids de naissance (LEPERCQ, 2005).

La macrosomie engendre des difficultés obstétricales, telles que la dystocie des épaules. Un accouchement par césarienne peut être envisagé selon l'estimation du poids foetal et les conditions obstétricales.

- Hypotrophie ou retard de croissance intra-utérin

L'hypotrophie ou retard de croissance intra-utérin (RCIU) est plus fréquent chez le nouveau-né de mère diabétique. Le poids de naissance de l'enfant est alors anormalement bas pour l'âge gestationnel. L'incidence serait de 2 à 20%.

Le risque de RCIU est lié à la sévérité du diabète maternel. Il est souvent dû à des complications vasculaires (rétinopathie, néphropathie). Ces anomalies de vascularisation provoquent une insuffisance urétero-placentaire. Les échanges entre la mère et le foetus sont perturbés, les apports en oxygène et en nutriments sont insuffisants. La responsabilité des hypoglycémies chez la mère en début de grossesse a également été évoquée.

C'est une situation à risque pour le fœtus, qui conduit fréquemment à une prématurité. C'est également un facteur de risque de mort *in utero* (JORDAN, 2007).

- Prématurité

La prématurité est définie par une naissance survenant avant 37 SA, soit avant le début du 9^{ème} mois. On distingue deux types de prématurité : spontanée ou induite.

La prématurité spontanée correspond à une menace d'accouchement prématuré. Elle est souvent la conséquence d'une rupture trop précoce des membranes. Elle peut être favorisée par un hydramnios. C'est un excès de liquide amniotique qui provoque une surdistension utérine, et expose donc à un risque d'accouchement prématuré. Les cas d'hydramnios sont plus fréquents chez la femme enceinte diabétique. La prévalence est d'environ 20%. La prématurité spontanée peut également survenir à la suite d'une infection, urinaire par exemple (JORDAN, 2007).

La prématurité induite correspond à un déclenchement prématuré de l'accouchement par les équipes médicales en raison d'une pathologie maternelle ou fœtale mettant en danger la mère ou l'enfant. Elle survient dans des contextes d'hypertension sévère, de retard de croissance intra-utérin ou de souffrance fœtale aigüe (LEPERCQ, 2009).

Selon une étude française (Fig.20), la prématurité est multipliée par 5 chez les nouveau-nés de mère diabétique, par rapport à la population générale (26,3% contre 4,7%). La fréquence est la même pour les enfants de mère ayant un DT1 ou un DT2. Les cas observés étaient liés à la survenue d'une hypertension artérielle gravidique. Les conditions socioéconomiques défavorisées et le tabagisme seraient des facteurs prédisposants (HIERONIMUS, 2003).

Dans une seconde étude, le taux de prématurité est de 38,2% chez les enfants de mère diabétique. 60% des cas sont associés à des complications maternelles telles qu'une néphropathie préexistante, une HbA_{1c} du premier trimestre supérieure à 8%, l'apparition d'une hypertension ou de prééclampsie (Diabetes and Pregnancy Group, France, 2003).

2.3 Complications obstétricales et néonatales

2.3.1 Traumatisme obstétrical

En cas de macrosomie, les traumatismes obstétricaux sont à craindre en raison de la forte corpulence de l'enfant à naître. Parmi eux : la dystocie des épaules.

La dystocie des épaules est caractérisée par l'absence d'engagement des épaules après expulsion de la tête (Fig. 21). En cas de macrosomie, le diamètre biacromial (distance entre les deux épaules) est augmenté. Les épaules sont bloquées, et la progression de la tête est stoppée. La tête est attiré vers le bassin, se colle à la vulve, se cyanose et devient violacée. C'est une situation d'urgence. Des manœuvres obstétricales spécifiques s'imposent (MERGER, 1995).

Dans la population générale, la dystocie des épaules est rare, elle concerne 1,4% des naissances. Le risque augmente avec le poids de l'enfant. Si le poids du nouveau-né est supérieur à 4500 g, la fréquence est de 20 à 50% si la mère est diabétique, et de 9,2 à 24% en l'absence de diabète maternel (LEPERCQ, 2009).

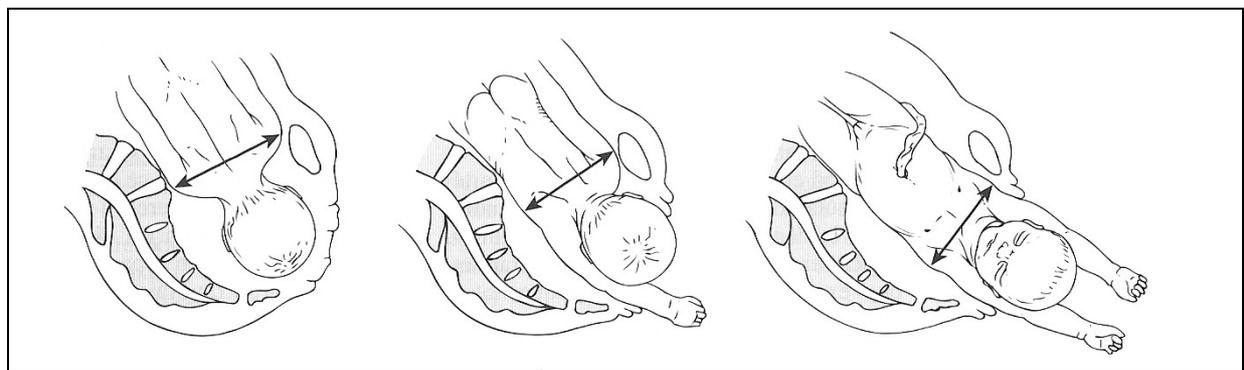


Figure 21: Dystocie des épaules et manœuvres obstétricales

(d'après MAGNIN, 2006)

La dystocie des épaules peut entraîner le décès ou une souffrance fœtale grave. L'asphyxie peut provoquer une hémorragie cérébro-méningée. Les complications les plus fréquentes sont des fractures de la clavicule ou de l'humérus, et des atteintes du plexus brachial (MERGER, 1995).

Par exemple, l'élongation du plexus brachial est une complication redoutée par les obstétriciens lors de la naissance d'enfants macrosomes. Elle peut entraîner une paralysie plus ou moins importante du bras. Les élongations du plexus brachial sont généralement transitoires et régressent de manière spontanée au cours de la première année de vie dans 92% des cas. En cas de dystocie des épaules, leur fréquence est de 4 à 40% (LEPERCQ, 2009).

Afin d'éviter les complications obstétricales liées à la naissance d'un enfant macrosome, un accouchement par césarienne peut être envisagé.

2.3.2 Détresse respiratoire

Les cas de détresse respiratoire sont plus fréquents chez les nouveau-nés de mère diabétique. Le risque est 5 à 6 fois plus élevé que dans la population générale (MEUR, 2007).

Les étiologies de la détresse respiratoire sont l'hyperinsulinisme, responsable d'un ralentissement de la maturation pulmonaire, et la prématurité. En effet, le processus de fabrication du surfactant est altéré lors d'une production excessive d'insuline. La synthèse des enzymes impliquées dans l'élaboration des phospholipides du surfactant est inhibée. Par ailleurs, la maturité pulmonaire peut être évaluée grâce à la présence dans le liquide amniotique de prostaglandines, et notamment de phosphatidyl glycérol. Lorsque ce dernier est présent, le risque de détresse respiratoire est faible. Dans les grossesses diabétiques, cette prostaglandine apparaît beaucoup plus tard dans le liquide amniotique. Cette apparition tardive serait en lien avec le taux d'HbA_{1c}. Un taux d'HbA_{1c} élevé chez la mère est donc un facteur prédisposant à la détresse respiratoire chez le nouveau-né. Une surveillance glycémique étroite permet de réduire ce risque (JORDAN, 2007).

2.3.3 Hypoglycémie

Lors de la naissance d'un enfant de mère diabétique, l'hypoglycémie est une des complications majeures. Elle touche 24% des nouveau-nés de mère ayant un DT1.

Elle est définie par une glycémie inférieure à 0,40 g/L (2,2 mmol/L) (LEPERCQ, 2005).

À la naissance, les apports nutritionnels provenant de la mère sont interrompus. Le nouveau-né est brutalement sevré de glucose maternel, il doit puiser dans ses réserves de glycogène et de triglycérides pour subvenir à ses besoins énergétiques. L'hyperinsulinisme fœtal, auparavant réactionnel à l'hyperglycémie maternelle, perdure pendant plus de 24 heures après la naissance. Tout ceci participe au développement d'une hypoglycémie.

Habituellement, chez le nouveau-né de mère non diabétique, une réponse adrénérgique permet de faire face à cette hypoglycémie. Il y a une sécrétion de glucagon qui stimule la synthèse hépatique de glucose et de corps cétoniques. Toutefois, chez le nouveau-né de mère diabétique, ces phénomènes de contre-régulation sont perturbés. Il n'y a pas d'adaptation possible face à cette situation d'hypoglycémie. Comme l'enfant est incapable d'augmenter sa production de glucagon, il y a une diminution de la production hépatique et une augmentation de la captation périphérique du glucose, ainsi qu'une diminution de la lipolyse (RAQBI, 2000; JORDAN, 2007).

L'hypoglycémie survient chez le nouveau-né peu de temps après la naissance. Elle est généralement asymptomatique, d'où l'importance d'une surveillance glycémique étroite au cours des premières heures de vie. Elle est d'autant plus grave que le degré d'hyperglycémie de la mère est élevé. Il est donc primordial de surveiller la glycémie maternelle au cours de l'accouchement (MEUR, 2007).

Les hypoglycémies représentent la principale cause de morbidité néonatale. Elles peuvent laisser des séquelles neurologiques graves.

La glycémie est contrôlée toutes les heures pendant 6 heures, puis 4 fois par jour pendant au moins 48 heures (GALTIER, 2010). En réalité, les protocoles de surveillance glycémique varient selon les hôpitaux.

Un apport alimentaire au sein ou au biberon est conseillé le plus tôt possible, puis toutes les trois heures environ (LEPERCQ, 2005).

2.3.4 Hypocalcémie

Pendant la période néonatale, près de la moitié des nouveau-nés de mère diabétique présentent une hypocalcémie et une hypomagnésémie. Elles sont définies par un taux de calcium inférieur à 70 mg/L (2 mmol/L) et un taux de magnésium inférieur à 15 mg/L (0,6 mmol/L). L'hypocalcémie survient entre le premier et le troisième jour de vie. Sa fréquence est de 50%. Elle entraîne une irritabilité, des trémulations, des clonies, voire des convulsions chez le nouveau-né (JORDAN, 2007).

L'hypocalcémie est la conséquence de la carence brutale des apports maternels après la naissance. L'enfant se retrouve en hypocalcémie, et son organisme n'est pas en mesure de réguler la calcémie. En effet, chez les enfants de mère diabétique, il y a une hypoparathyroïdie, avec un déficit en parathormone, hormone qui stimule l'augmentation de la calcémie. Par conséquent, l'hypocalcémie persiste (MEUR, 2007).

2.3.5 Polyglobulie et hyperbilirubinémie

La polyglobulie, ou polycythémie, est une augmentation de la valeur absolue du nombre de globules rouges dans le sang. Elle est définie par un taux d'hématocrite supérieur à 65% (JORDAN, 2007). Elle est observée chez 10 à 20% des nouveau-nés de mère diabétique. Elle résulte d'une augmentation de la sécrétion d'érythropoïétine (EPO), secondaire à l'hyperinsulinisme et à l'hypoxie fœtale (RAQBI, 2000).

Lors de la grossesse diabétique, le fœtus est dans une situation hypermétabolique. Les besoins tissulaires en oxygène sont augmentés. Il y a donc un risque important d'hypoxie. Pour subvenir aux besoins métaboliques accrus, il y a une augmentation de la synthèse d'EPO, et donc une augmentation de la concentration en hémoglobine et de la masse des globules rouges. Ceci peut conduire à une polyglobulie et une hyperviscosité (JORDAN, 2007).

L'augmentation de la viscosité sanguine entraîne une stase veineuse, et donc une diminution de la perfusion des organes vitaux.

Les signes cliniques sont :

- neurologiques (léthargie, irritabilité, hypotonie) ;
- respiratoires (détresse transitoire) ;
- digestifs (intolérance alimentaire) ;
- rénaux (oligurie, insuffisance rénale aiguë, thrombose des veines rénales) ;
- hématologiques (thrombopénie, perturbation du bilan de la coagulation, réticulocytose) (JORDAN, 2007).

La polyglobulie peut également accentuer des désordres métaboliques. En raison du nombre croissant de globules rouges dans la circulation, la consommation de glucose est augmentée, ce qui peut aggraver une situation d'hypoglycémie (MEUR, 2007).

Une hyperbilirubinémie est souvent associée à la polyglobulie. L'enfant présente alors un ictère.

2.4 Risques pour l'enfant à long terme

Depuis quelques années, des études ont mis en évidence les conséquences à long terme chez les sujets nés de mère diabétique.

2.4.1 Risque d'obésité

Les enfants de mère diabétique, principalement de type 2, présentent un risque accru d'obésité à l'adolescence et à l'âge adulte. Une surcharge pondérale peut apparaître après l'âge de 5 ans, et s'aggraver pendant l'adolescence (JORDAN, 2007).

Il existe une relation linéaire entre le poids de naissance et l'indice de masse corporelle (IMC) à l'âge adulte. Un enfant macrosome à la naissance a donc un risque élevé de surcharge pondérale, voire d'obésité (MOTTE, 2010).

Une étude menée chez les Indiens Pima (Fig. 22), population où l'incidence du DT2 et de l'obésité est élevée, révèle que le risque d'obésité dans l'enfance ou dans l'adolescence est trois fois plus important chez les enfants nés de mère diabétique que dans la population normale (MOTTE, 2010).

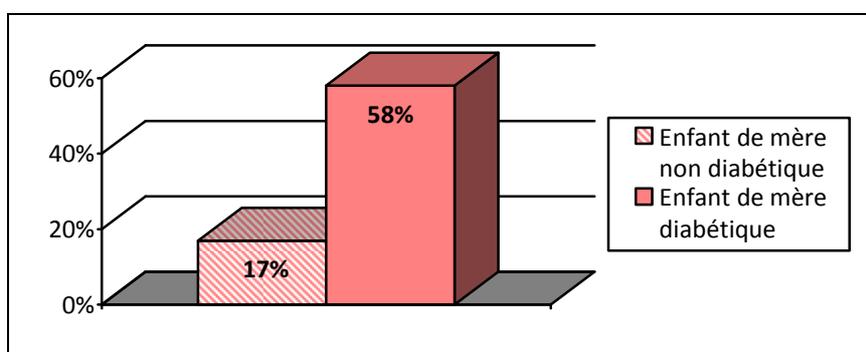


Figure 22: Risque d'obésité chez les enfants nés de mère diabétique ou non diabétique

(d'après MOTTE, 2010)

2.4.2 Risque de diabète

Les enfants ayant des antécédents familiaux de diabète ont un risque plus élevé de développer un diabète.

La probabilité de devenir diabétique pour un enfant dont l'un des parents est diabétique de type 2 est de 40% à 50%. Les mauvaises habitudes alimentaires des parents et le manque d'activité physique sont généralement transmis aux enfants, ce qui explique ces chiffres très élevés (CHAUFFERT, 2001).

Le risque pour un enfant de mère diabétique de type 1 de développer un diabète est très faible, il est de 1,3% en moyenne (MEUR, 2007).

La probabilité de devenir diabétique de type 1 est de :

- 6% si le père est diabétique ;
- 2% si la mère est diabétique ;
- 30% si les deux parents sont diabétiques.

Ce risque est de 0,3% chez les personnes n'ayant aucun antécédent familial de diabète (BOUHOURS-NOUET, 2005).

2.4.3 Risque de syndrome métabolique

Les enfants de mère diabétique ont un risque plus élevé de développer un syndrome métabolique que la population normale.

Le syndrome métabolique est défini par l'association chez un même individu d'une obésité abdominale, d'une hyperglycémie, d'une dyslipidémie et d'une pression artérielle élevée. C'est un facteur de risque de diabète et de maladies cardiovasculaires (PERSINET, 2011).

3. RISQUES POUR LA MÈRE

3.1 Complications métaboliques aiguës au cours de la grossesse

3.1.1 Hypoglycémies

Chez les femmes diabétiques, les hypoglycémies sont fréquentes et inévitables au quotidien. Leur fréquence est accrue au cours du premier trimestre de grossesse. Elles sont souvent nocturnes et asymptomatiques. Les facteurs favorisants sont un diabète ancien, mal équilibré avant la grossesse, la recherche d'une normoglycémie stricte (qui implique une augmentation des doses d'insuline), et une mauvaise anticipation de la baisse des besoins en insuline (GALTIER, 2010).

Les hypoglycémies peuvent également survenir au cours du troisième trimestre, lorsque l'insulinorésistance est majeure, et que les besoins en insuline sont fortement augmentés. Le risque d'hypoglycémie augmente avec la quantité d'insuline administrée (HAWTHORNE, 2011).

Les femmes ayant de nombreux antécédents d'hypoglycémies profondes avant la grossesse (glycémie très faible pendant une longue période) sont beaucoup plus sujettes aux hypoglycémies sévères. En effet, chez ces femmes, il y a eu un phénomène de désensibilisation. Les symptômes adrénergiques, tels que l'anxiété, la faim, les nausées, les palpitations et les tremblements, ont disparu. L'hypoglycémie est donc asymptomatique, et peut devenir beaucoup plus grave si elle passe inaperçue et n'est pas prise en charge rapidement. Elle peut aller jusqu'au coma hypoglycémique. Les hypoglycémies sévères surviennent chez 20 à 70% des femmes enceintes diabétiques (LEPERCQ, 2009).

Il ne semble pas y avoir de lien entre les hypoglycémies sévères et l'apparition de malformations congénitales ou de mort fœtale *in utero*. Toutefois, les études animales semblent prouver le contraire : l'hypoglycémie est tératogène chez le rat et chez la souris (LEPERCQ, 2009).

Les hypoglycémies sévères peuvent être évitées si elles sont détectées, grâce à une autosurveillance glycémique régulière, et prises en charge à temps. L'éducation thérapeutique de la patiente est primordiale dans la prévention de ce type de complication. La patiente doit savoir reconnaître les signes d'une hypoglycémie, et la conduite à tenir. Chez la femme enceinte, les symptômes peuvent être confondus avec ceux de la grossesse. La vigilance doit être accrue, et la surveillance par mesure de la glycémie capillaire étroite (HAWTHORNE, 2011).

3.1.2 Acidocétose diabétique

À partir du 2^{ème} trimestre de grossesse, on observe une augmentation du nombre d'acidocétoses maternelles. Le risque est majeur pendant le 3^{ème} trimestre. Les acidocétoses s'installent plus rapidement, et pour des niveaux moyens d'hyperglycémie (GALTIER, 2010).

La fréquence des cas d'acidose diabétique est de 2 à 3% au cours de la grossesse (LEPERCQ, 2009).

Les facteurs favorisants sont des infections, des vomissements, et l'utilisation de corticoïdes ou de bêta-sympathomimétiques en cas de menace d'accouchement prématuré. Les infections intercurrentes accentuent l'insulinorésistance, et donc les besoins en insuline : le risque d'acidocétose est majeur (LEPERCQ, 2009).

Le diagnostic repose sur la recherche de corps cétoniques avec une bandelette urinaire, dès qu'une hyperglycémie est constatée. Le traitement est basé sur l'injection d'insuline rapide. La patiente doit immédiatement contacter son diabétologue (HAWTHORNE, 2011).

Les acidocétoses diabétiques au cours de la grossesse peuvent être évitées. Pour cela, une seule méthode : la prévention par une autosurveillance glycémique régulière.

3.2 Influence de la grossesse sur les complications chroniques du diabète

Chez la femme diabétique, la grossesse expose à une décompensation de certaines complications du diabète, notamment la rétinopathie et la néphropathie.

3.2.1 Rétinopathie

La grossesse constitue une période à risque d'apparition ou d'aggravation d'une rétinopathie diabétique (Fig. 23). Elle augmente le risque d'apparition de 10 à 20%, et le risque d'aggravation de 25 à 80% (GALTIER, 2010).

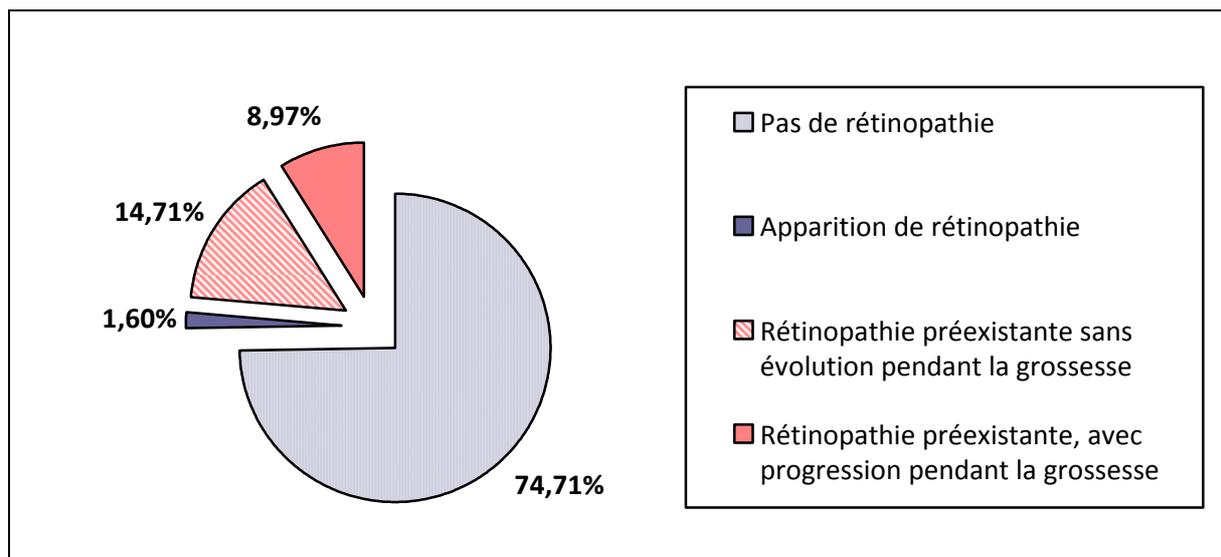


Figure 23: Evolution de la rétinopathie au cours de la grossesse chez les femmes diabétiques

(d'après Diabetes and Pregnancy Group, France, 2003)

Le risque est maximal au 2^{ème} trimestre, et perdure pendant un an après l'accouchement (LEPERCQ, 2009).

La gravité dépend de l'état rétinien en début de grossesse, et de l'ancienneté du diabète. En l'absence de rétinopathie pré-existante, les formes qui surviennent sont minimales, non prolifératives. En revanche, sur un terrain de rétinopathie préalable à la grossesse, la décompensation sera beaucoup plus

marquée. Elle sera d'ailleurs d'autant plus grave que le stade de rétinopathie en début de grossesse était avancé. Les rétinopathies prolifératives s'aggravent systématiquement, et peuvent parfois provoquer une hémorragie du vitré.

Le dépistage d'une rétinopathie (fond d'œil et angiographie) doit être réalisé avant la grossesse. Rappelons qu'un dépistage annuel est prévu dans le suivi de tout patient diabétique. Une rétinopathie proliférative doit impérativement être traitée. Le traitement se fait par photocoagulation, technique qui permet de réparer les lésions rétiniennes (GALTIER, 2010).

Si le dépistage est négatif, un contrôle ophtalmologique trimestriel sera réalisé pendant la grossesse, puis en postpartum. S'il est positif, la surveillance sera mensuelle (AUBRY-QUÉNET, 2010).

3.2.2 Néphropathie

Au cours de la grossesse normale, il y a des modifications fonctionnelles et hémodynamiques au niveau rénal. Dès le premier trimestre, et ce jusqu'à l'accouchement, il y a une augmentation de la filtration glomérulaire de 40 à 50%, et une augmentation du débit sanguin rénal. Par conséquent, on observe :

- une diminution de la créatininémie
- une augmentation physiologique de la protéinurie.
-

Ainsi, la créatininémie passe de 75 $\mu\text{mol/L}$ (valeur normale avant la grossesse), à 50-60 $\mu\text{mol/L}$ au cours des 2^{ème} et 3^{ème} trimestres (JUNGERS, 2004).

De même, on observe fréquemment l'apparition d'une microalbuminurie, de l'ordre de 30 à 300 mg/24h (valeurs pathologiques), chez les femmes ayant une albuminurie normale avant la grossesse. Mais ceci ne préfigure en aucun cas une détérioration de la fonction rénale.

La sévérité des répercussions de la grossesse sur le rein dépend de l'état de la fonction rénale au moment de la conception. Si la patiente ne présente pas d'altération initiale, il n'y a aucun risque d'aggravation irréversible. Chez la femme ayant une albuminurie sans insuffisance rénale, ou une insuffisance rénale débutante, les effets sur la dégradation de la fonction rénale sont le plus souvent transitoires. Ils disparaissent après l'accouchement.

En revanche, dans les cas les plus graves, en cas d'altération significative préexistante, la grossesse peut entraîner une accélération irréversible de l'insuffisance rénale maternelle. Sur un terrain de néphropathie, il y a une aggravation de la protéinurie et une initiation ou une amplification d'une hypertension artérielle (parfois jusqu'à la toxémie gravidique) (BOIVIN, 2002; JUNGERS, 2004).

Toute grossesse compliquée d'une néphropathie est considérée comme une grossesse à risque, tant pour la mère que pour l'enfant.

L'existence d'une néphropathie diabétique est un mauvais facteur de pronostic fœtal. Elle expose au risque d'hypertension artérielle, de pré-éclampsie, de retard de croissance intra-utérin et de souffrance fœtale. Le risque est d'autant plus grand que l'insuffisance rénale était sévère avant la grossesse (GALTIER, 2010; LEPERCQ, 2009).

Le suivi d'une grossesse diabétique compliquée d'une néphropathie doit donc être très rigoureux, notamment en cas d'insuffisance rénale ou d'hypertension. La prise en charge est multidisciplinaire (néphrologue, obstétricien...).

3.2.3 Coronaropathie

Les phénomènes de macroangiopathie (altération des moyennes et des grosses artères) sont rares chez la femme jeune. Le dépistage d'une coronaropathie est réalisé chez les femmes diabétiques ayant des antécédents de complications microvasculaires. L'existence d'une coronaropathie non revascularisée est une contre-indication formelle à la grossesse, en raison du risque vital pour la mère (GALTIER, 2010).

3.3 Retentissement du diabète sur le déroulement de la grossesse

3.3.1 Hypertension artérielle et pré-éclampsie

L'hypertension est définie par des valeurs supérieures ou égales à 140 mm Hg pour la systolique, ou 90 mm Hg pour la diastolique, à plusieurs reprises, et mesurée dans des conditions optimales (au repos, au niveau du bras gauche mis à hauteur du cœur). Bien souvent, c'est la mesure de la pression diastolique qui est trop élevée.

La protéinurie est caractérisée par une valeur supérieure à 0,3 g/24h, en l'absence d'infection urinaire (BEAUFILS, 2010).

Au cours de la grossesse, on distingue 4 types d'hypertension artérielle (HTA) :

- l'HTA gestationnelle, qui se manifeste uniquement pendant la grossesse, à partir de la 20^{ème} SA ;
- l'HTA modérée préexistante à la grossesse (ou hypertension chronique) ;
- la pré-éclampsie, qui correspond à l'association d'une hypertension et d'une protéinurie au-delà de la 20^{ème} SA ;
- l'HTA due à une décompensation d'une néphropathie diabétique (GALTIER, 2010).

Pendant la grossesse, il y a une profonde vasodilatation, les résistances vasculaires diminuent. Chez les femmes enceintes, la tension artérielle est abaissée. Cependant, en cas de pré-éclampsie, il n'y a pas ce phénomène de vasodilatation. Au contraire, dans certaines formes sévères, il y a une vasoconstriction, responsable d'une élévation de la tension artérielle. On parle de toxémie gravidique (BEAUFILS, 2010).

La prévalence de la pré-éclampsie est de 12 à 20% chez les femmes DT1, soit 5 fois plus que dans la population générale. Le risque est plus élevé en cas de néphropathie ou de rétinopathie préexistante (Fig. 24) (LEPERCQ, 2009).

Chez les femmes ayant une néphropathie, la fréquence de la pré-éclampsie dépend de l'atteinte rénale. Elle est de :

- 30 à 40% en cas de microalbuminurie,
- 40 à 50% en cas de protéinurie,
- plus de 50% en cas d'insuffisance rénale (GALTIER, 2010).

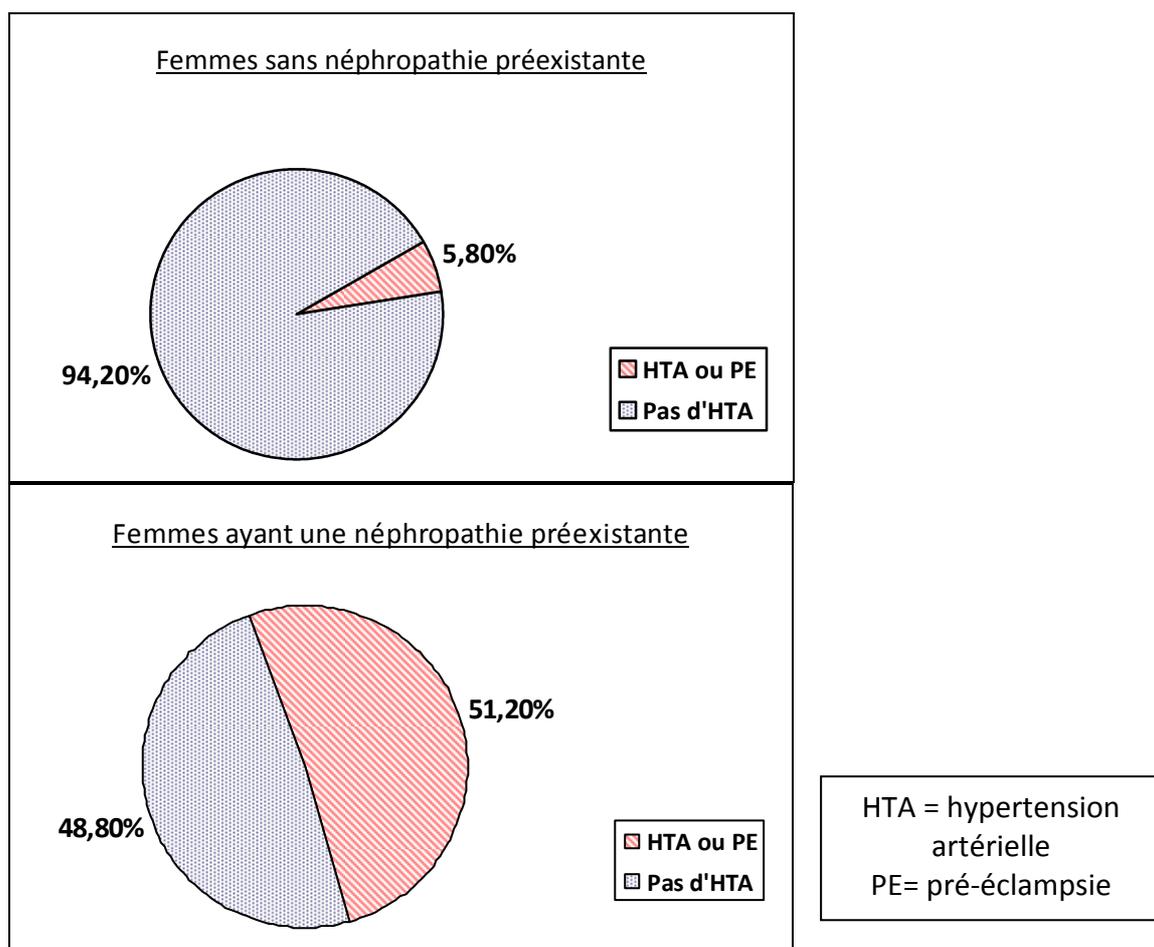


Figure 24: Apparition d'une hypertension artérielle ou de pré-éclampsie au cours de la grossesse chez les femmes diabétiques

(d'après Diabetes and Pregnancy Group, France, 2003)

Pour l'HTA gestationnelle et l'HTA modérée préalable à la grossesse, il y a peu de complications maternofoetales. En revanche, en cas de pré-éclampsie, le pronostic est plus réservé. Chez la mère, il a un risque d'hématome rétroplacentaire (qui peut entraîner une hémorragie massive entre le placenta et l'utérus) et d'éclampsie (convulsions). Chez le fœtus, la principale complication est un retard, voire un arrêt de la croissance à la suite de l'hypoperfusion. Il y a un risque de RCIU, et parfois de mort *in utero* (BEAUFILS, 2010).

Dans les cas les plus graves de pré-éclampsie, la seule issue est l'extraction prématurée de l'enfant (BEAUFILS, 2010).

L'hypertension est traitée par des antihypertenseurs centraux, et notamment la méthildopa. Leur innocuité a été prouvée par des études menées à long terme sur des enfants nés de mère traitée par antihypertenseurs pendant la grossesse. Les β bloquants, tels que le labétalol et le pindolol peuvent également être prescrits. En France, les antagonistes calciques (nicardipine) sont très utilisés chez la femme enceinte, même si l'absence de tératogénicité n'a pas été prouvée. Les IEC et les ARA II sont contre-indiqués pendant la grossesse (BEAUFILS, 2010).

La prévention de la pré-éclampsie repose sur l'administration d'aspirine à dose anti-agrégantes chez les patientes ayant une néphropathie, une HTA prégestationnelle ou une rétinopathie (GALTIER, 2010).

3.3.2 Infections urinaires

La femme enceinte (diabétique ou non) développe fréquemment des infections urinaires. Si elle n'est pas détectée, elle peut évoluer vers une forme beaucoup plus grave: la pyélonéphrite aiguë. Elle peut être responsable d'accouchements prématurés Ce risque est d'autant plus important chez la femme diabétique que les infections urinaires passent souvent inaperçues car elles sont asymptomatiques. (BAUDET, 1990; LEPERCQ, 2009).

D'où l'importance du dépistage urinaire mensuel (ECBU) réalisé chez toute femme enceinte.

4. PRISE EN CHARGE ET TRAITEMENT

4.1 Prise en charge préconceptionnelle : programmation de la grossesse

Toute grossesse chez la femme diabétique doit être programmée afin de prévenir les complications maternofoetales. Cela implique, en amont, un travail d'éducation des jeunes femmes diabétiques en âge de procréer. Le diabétologue doit les sensibiliser à l'importance de la programmation d'une grossesse. Une contraception efficace doit être mise en place (BOIVIN, 2002).

Dès lors que le couple évoque le projet d'une grossesse, il faut une prise en charge préconceptionnelle. Idéalement, la consultation doit avoir lieu 6 mois à un an avant le début de la grossesse.

4.1.1 Préciser le risque médical de la grossesse

Tableau 7: Bilan préconceptionnel du retentissement du diabète

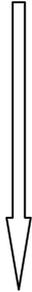
(d'après GALTIER, 2010)

Facteurs de risques	Exploration
Âge de début du diabète	
Type de diabète	
Durée d'évolution du diabète	
Qualité de l'équilibre glycémique	HbA ₁ C Carnet de surveillance (glycémies capillaires)
Statut ophtalmologique	Fond d'œil Angiographie datant de moins de 6 mois
Fonction rénale	Recherche de microalbuminurie ou de protéinurie Clairance de la créatinine
État coronarien	Tension artérielle ± Électrocardiogramme

La première étape de la prise en charge préconceptionnelle est l'évaluation du risque médical de la grossesse. Pour cela, le médecin réalise un bilan complet de tous les facteurs de risque, et notamment du retentissement du diabète (Tab. 7).

Ce bilan diabétologique permet une première évaluation du risque médical de la grossesse. Dans les années 1940, le Docteur Priscilla White a établi une classification du risque basée sur ce type de bilan (Tab. 8). Le risque est d'autant plus grand que les complications sont graves. Pour les formes les plus sévères, la grossesse est contre-indiquée.

*Tableau 8: Classification de White
(d'après WHITE, 1949)*

Classe	Caractéristiques	
A1 A2	Diabète gestationnel traité par régime seul Diabète gestationnel insuliné	+  Risque +++
B	Début du diabète après l'âge de 20 ans ou durée d'évolution depuis moins de 10 ans	
C	Début du diabète entre l'âge de 10 et 19 ans ou durée d'évolution de plus de 10 ans	
D	Début du diabète avant l'âge de 10 ans ou durée d'évolution de plus de 20 ans	
F	Néphropathie diabétique	Contre-indication de la grossesse
R	Rétinopathie proliférative	
RF	Rétinopathie + néphropathie	
H	Cardiopathie ischémique	
T	Transplantation rénale	

Toute forme sévère de rétinopathie détectée avant la grossesse doit être traitée. Les lésions sont traitées par photocoagulation. L'efficacité du traitement sera vérifiée par angiographie.

En plus des facteurs de risque liés au diabète, le médecin étudie les facteurs de risque obstétricaux, tels que l'âge de la patiente, la parité, la surcharge pondérale, le tabagisme ou encore le contexte socio-familial (GALTIER, 2010).

Enfin, comme pour toute grossesse, le médecin vérifie si la future maman est protégée contre la rubéole et la toxoplasmose. Une infection urinaire est recherchée par un examen cyto bactériologique des urines (ECBU).

4.1.2 Prévenir les complications

Le second rôle de la prise en charge préconceptionnelle est la prévention de certaines complications.

Le risque de malformations peut être limité par l'administration d'acide folique, qui réduit le risque de non fermeture du tube neural. La prise d'un comprimé par jour de SPECIAFOLDINE® 5 mg est conseillée pendant le mois précédant la conception, et jusqu'à 2 mois après.

La pré-éclampsie peut être prévenue par un traitement antiagrégant. Il s'agit d'aspirine à faible dose (100 à 150 mg/jour). Ce traitement préventif concerne les femmes ayant des facteurs de risque de pré-éclampsie, tels qu'une néphropathie, une hypertension préexistante ou une rétinopathie. Cependant, il faut rappeler à la patiente que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont fœtotoxiques à forte dose, et qu'il ne faut en aucun cas augmenter les posologies. Un sachet d'aspirine, dosé à 1000 mg (soit 10 fois plus que la dose journalière conseillée chez la femme enceinte pour l'hypertension), peut entraîner une mort fœtale. Rappelons que l'utilisation de doses supérieures à 500 mg par jour (même ponctuelle), est contre-indiquée à partir du 6^{ème} mois de grossesse.

De même, tous les traitements contre-indiqués pendant la grossesse doivent être interrompus, et remplacés par d'autres molécules dont l'innocuité a été prouvée.

Les IEC et les sartans, utilisés pour traiter l'hypertension, sont fœtotoxiques. Ils sont formellement contre-indiqués pendant les 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de grossesse. Ils peuvent être remplacés par d'autres classes d'antihypertenseurs. Parmi les plus utilisés, on retrouve le labétalol TRANDATE® (β bloquant), la nifédipine ADALATE® et la nicardipine LOXEN® (antagonistes calciques), et la méthyl dopa ALDOMET® (antihypertenseur central).

Contrairement aux idées reçues, la plupart des ADO ne sont pas tératogènes. Par exemple, l'effet de la metformine, biguanide indiqué dans le DT2, a été étudié. Les nombreuses études menées sur des femmes enceintes traitées par ce produit sont très rassurantes, elles ne rapportent pas d'effet malformatif ou néonatal particulier. En revanche, la metformine ne permet pas l'obtention d'un parfait équilibre glycémique. Afin d'éviter d'importantes variations glycémiques, on préfère utiliser l'insuline qui permet un meilleur contrôle glycémique. Ainsi, les ADO seront remplacés par l'insuline (GALTIER, 2010).

4.1.3 Les objectifs glycémiques

Les objectifs glycémiques sont les mêmes avant et pendant la grossesse. Idéalement, le diabète doit être parfaitement équilibré 2 à 3 mois avant la conception.

D'après Galtier et al., les objectifs glycémiques sont les suivants :

- **glycémie à jeun < 0,95 g/L**
- **glycémie pré-prandiale < 1,05 g/L**
- **glycémie post-prandiale (2h après le repas) < 1,20 g/L**
- **HbA1C < 6,5%**

Cependant, les valeurs sont à adapter à chaque patiente.

Dans le DT1, les objectifs glycémiques sont souvent difficiles à atteindre. On conseille une période d'optimisation de trois mois avant « d'autoriser » la grossesse si les valeurs glycémiques sont correctes.

Dans certains cas, malgré les efforts de la patiente, l'HbA1c reste élevée, parfois aux alentours de 8%. Il est alors inutile d'adopter une attitude trop rigide et de repousser le projet de grossesse en attendant une normalisation des glycémies. Le médecin peut donner son accord pour débiter une grossesse avec une surveillance rapprochée.

4.1.4 Les modalités du traitement

Pour atteindre les objectifs glycémiques, il faut conjuguer plusieurs axes d'effort : une intensification de l'insulinothérapie, une surveillance glycémique stricte, un régime alimentaire adapté, et la pratique d'une activité physique dans la mesure du possible. Les mesures prises avant la conception seront poursuivies tout au long de la grossesse.

La première étape du traitement est une optimisation du traitement, afin d'éviter les variations glycémiques. Chez les femmes ayant un DT2, les ADO sont remplacés par l'insuline. Chez les femmes DT1, l'insulinothérapie est intensifiée. Un schéma multi-injections est mis en place pour obtenir un meilleur contrôle glycémique. Il peut également y avoir un changement du type d'insuline.

La seconde étape est l'intensification de l'autosurveillance glycémique. Les glycémies capillaires sont réalisées 6 à 7 fois par jour. Le carnet de surveillance doit être consciencieusement rempli. Cela permet d'ajuster les posologies d'insuline en fonction des réels besoins.

Enfin, un régime alimentaire et une activité physique douce sont indispensables pour un bon équilibre glycémique.

4.1.5 Les résultats de la prise en charge préconceptionnelle

La prise en charge préconceptionnelle permet de réduire les complications maternofoetales liées au diabète.

Une étude prospective, réalisée entre 1999 et 2002, a évalué le pronostic foetal de 20 grossesses compliquées d'un DT2 et de 40 grossesses compliquées d'un DT1.

Dans cette étude, on constate que lorsque la grossesse est programmée, la prise en charge diabétologique permet d'obtenir des résultats glycémiques tout à fait satisfaisants : l'HbA_{1c} est très proche des valeurs souhaitées (Tab. 9). En revanche, lorsqu'il n'y a pas eu de prise en charge préconceptionnelle, le taux d'HbA_{1c} est très élevé.

Tableau 9: Influence de la programmation de la grossesse sur les valeurs de l'HbA_{1c}
(d'après HIERONIMUS, 2003)

	Grossesses programmées	Grossesses non programmées	Valeur souhaitée
HbA _{1c} du 1 ^{er} trimestre	6,79%	8,33%	< 6,5%

De même, lorsque la grossesse est programmée, la mortalité périnatale est nulle. Le taux de malformations est de 4,3%, mais aucune malformation majeure n'est observée (Fig. 25). Dans le cas contraire, la mortalité périnatale est de 8,30%, et presque 1 enfant sur 4 présentera une malformation.

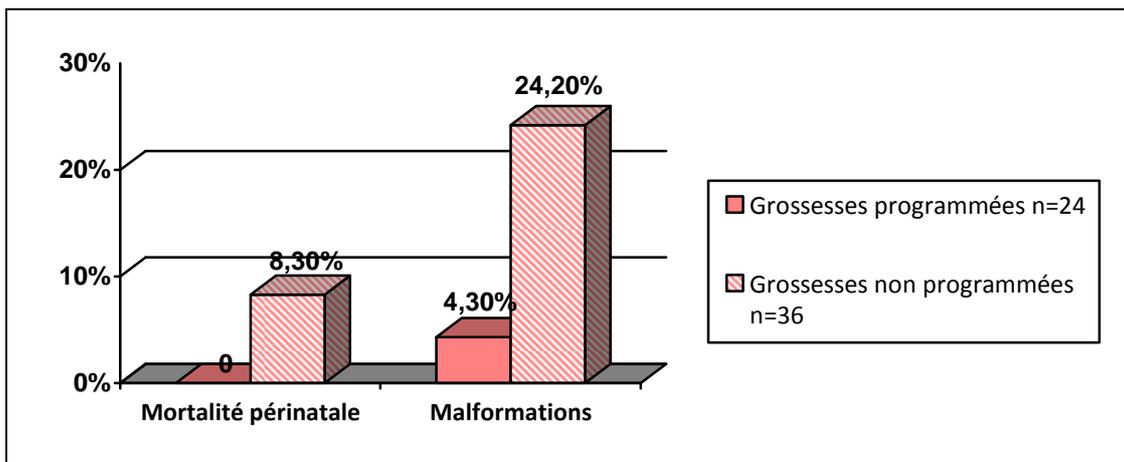


Figure 25: Influence de la programmation de la grossesse sur le pronostic fœtal
(d'après HIERONIMUS, 2003)

Ainsi, la programmation de la grossesse permet de réduire le risque de malformations de plus de 60%.

Cependant, bien que les bénéfices d'une programmation de la grossesse et d'une prise en charge préconceptionnelle soient indiscutables, trop peu de femmes y ont recours. Dans l'étude précédente, seulement 55% des femmes ayant un DT1 et 10% des femmes ayant un DT2 avaient programmé leur grossesse (Fig. 26).

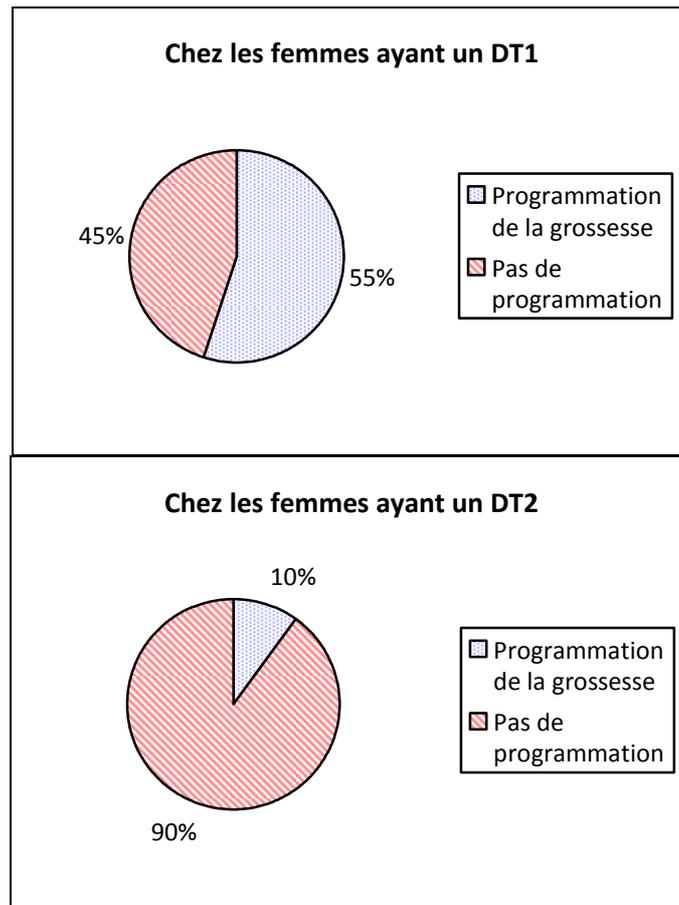


Figure 26: Taux de programmation de la grossesse chez les femmes diabétiques de type 1 ou 2

(d'après HIERONIMUS, 2003)

Ainsi, la programmation de la grossesse est encore bien trop rare chez les patientes diabétiques, et notamment chez les femmes atteintes de DT2. Chez ces dernières, la prise en charge préconceptionnelle est souvent insuffisante voire inexistante. Une éducation thérapeutique chez les jeunes femmes en âge de procréer permettrait de le sensibiliser à l'importance de cette prise en charge préconceptionnelle.

4.2 Prise en charge diabétologique au cours de la grossesse

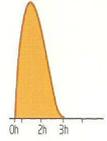
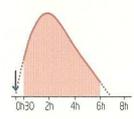
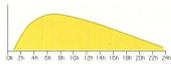
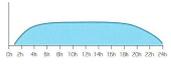
4.2.1 L'insulinothérapie

4.2.1.1 Les différents types d'insuline

Aujourd'hui, il existe plusieurs catégories d'insuline, ayant chacune des profils pharmacocinétiques différents. Le tableau 10 présente les caractéristiques de chaque type d'insuline dans les conditions normales d'utilisation par le patient diabétique, c'est-à-dire en injection sous-cutanée.

Tableau 10: Les différentes catégories d'insuline

(d'après ⁽¹⁾ et NOVONORDISK, 2009)

Type d'insuline	Spécialités pharmaceutiques	DCI	Début d'action	Action maximale	Fin d'action	Profil pharmacocinétique
Analogue d'action rapide	HUMALOG® NOVORAPID® INSULINE APIDRA®	insuline lispro insuline aspartate insuline glulisine	0-15 min	1h30	3-4h	
Insuline rapide	ACTRAPID® UMULINE RAPIDE® INSUMAN RAPID® INSUMAN INFUSAT®	insuline humaine biogénétique	15-30 min	2h	4-6h	
Insuline intermédiaire NPH	UMULINE NPH® INSULATARD® INSUMAN BASAL®	insuline humaine biogénétique	30-60 min	4-8h	12-16h	
Analogue d'action lente	LANTUS® LEVEMIR®	insuline glargine insuline détémir	1h 45min-1h30		22-26h 18-22h	

⁽¹⁾ Document du service de Médecine interne B (Cluzeau) du CHU de Limoges destiné aux patients.

En 1921, les professeurs F.G. Banting et C.H. Best, de l'Université de Toronto, découvrent l'insuline. Elle est alors isolée à partir d'extraits de pancréas de porc ou de bœuf, puis purifiée. En 1922, un patient diabétique bénéficie pour la première fois d'une injection d'insuline. Au fil du temps, les procédés de purifications de l'insuline sont améliorés. Jusque dans les années 1980, les patients diabétiques étaient traités par de l'insuline d'origine bovine ou porcine. Depuis, l'insuline employée est d'origine humaine, synthétisée par génie génétique. On utilise la méthode de l'ADN recombinant : le gène humain codant pour l'insuline est isolé, puis introduit dans la bactérie *E. Coli* qui va ainsi produire de l'insuline humaine (PHILIPPE, 1994).

L'insuline humaine normale (ou insuline rapide) est constituée de deux chaînes polypeptidiques reliées par un pont disulfure. La chaîne A est composée de 21 acides aminés, la chaîne B de 30 acides aminés. L'insuline monomérique a tendance à former des complexes hexamériques. C'est au niveau d'une des extrémités de la chaîne B que se fait cette agrégation de monomères. Ainsi, cette forme complexe de l'insuline n'agit pas immédiatement. Après une injection sous-cutanée d'insuline humaine normale, l'effet n'est pas instantané. L'insuline hexamérique est dissociée en monomères au niveau du tissu cellulaire sous-cutané, lesquels traversent ensuite les parois capillaires pour rejoindre le flux sanguin. L'insuline humaine injectée par voie sous-cutanée agit en 30 minutes, et son action dure environ 8 heures. L'injection est réalisée une demi-heure avant le repas, sous forme de « bolus », et permet de contrôler l'hyperglycémie post-prandiale (MONNIER, COLETTE, 2010).

Pendant la Seconde Guerre mondiale sont apparues les premières insulines à action intermédiaire. Ce sont les insulines dites NPH (Neutral Protamine Hagedorn). Elles ont été élaborées par un danois : Hagedorn. Ce sont des suspensions d'insuline. Une protéine, la protamine, est introduite dans la préparation d'insuline, et forme un complexe avec cette dernière. Une fois injecté, le complexe « insuline-protamine » se dissocie très lentement, pendant environ 12 heures (MONNIER, COLETTE, 2010). La diffusion est plus lente que celle de l'insuline rapide, mais l'action peut durer pendant 24 heures. Les insulines NPH sont injectées le soir au coucher et parfois le matin au réveil, pour couvrir respectivement les besoins de la nuit ou de la journée. Elles permettent de mimer la sécrétion basale d'insuline tout au long de la journée. D'un point de vue pratique, toutes les préparations contenant de l'insuline NPH ont un aspect opalescent : elles doivent être bien mélangées avant injection.

Bien que ces deux types d'insuline soient d'un intérêt indéniable, ils ont rapidement montré leurs limites. En ce qui concerne l'insuline rapide, le délai d'action est trop long. En effet, son pic d'action est observé au bout de 90 minutes, ce qui est beaucoup trop tardif pour contrôler l'hyperglycémie post-prandiale. De plus, sa durée d'action est trop importante (4 à 6 h), ce qui expose au risque d'hypoglycémies post-prandiales tardives en l'absence de collation. L'insuline intermédiaire NPH présente à son tour deux inconvénients majeurs. Sa durée d'action est trop courte, ce qui impose deux injections par jour. Par ailleurs, son profil d'action n'est pas adapté aux réels besoins en insuline. Par exemple, en milieu de nuit, alors que les besoins en insuline sont moins importants, le pic d'action persiste. Il y a donc un risque d'hypoglycémies nocturnes. En revanche, en fin de nuit, l'action est insuffisante pour faire face au phénomène de l'aube (augmentation des besoins insuliniques en fin de nuit). Il y a un risque d'hyperglycémies à jeun au petit matin (JANNOT-LAMOTTE, 2006).

Mais aujourd'hui, de nouvelles catégories d'insuline, plus performantes, ont été créées : les analogues de l'insuline. Il existe désormais des analogues rapides et des analogues lents de l'insuline.

Les analogues rapides agissent plus rapidement que l'insuline humaine. Ce sont des monomères, mais, contrairement à l'insuline humaine, ils ne forment pas de complexes. Des modifications sont apportées par génie génétique au niveau des acides aminés de la chaîne B, impliquée dans les phénomènes d'agrégation.

Par exemple, dans la spécialité HUMALOG®, on retrouve de l'insuline lispro (Fig. 27). Les acides aminés en B28 (proline) et en B29 (lysine) sont inversés par rapport à l'insuline humaine (proline en B29 et lysine en B28). Comme la zone d'agrégation est modifiée, il n'y a pas de formation de complexes et les analogues rapides restent sous forme monomérique. Leur action est donc immédiate ; ils permettent un meilleur contrôle post-prandial. Leur durée d'action est plus courte, de l'ordre de 3 heures ; ils réduisent le risque d'hypoglycémie à distance des repas. Ils sont injectés juste avant le repas, et non plus une demi-heure avant comme c'est le cas avec l'insuline rapide. Cette forme offre donc un plus grand confort au patient, qui n'a plus besoin d'anticiper les repas. (MONNIER, COLETTE, 2010).

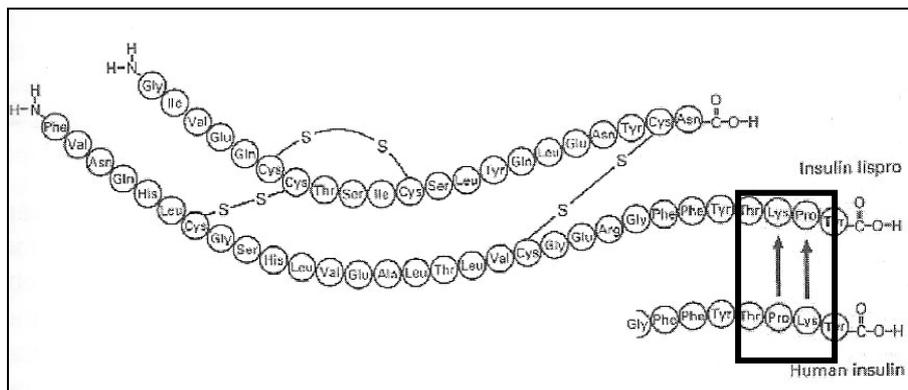


Figure 27: Structure de l'insuline lispro

(d'après RIVELINE, 2006)

Les analogues lents sont des analogues de l'insuline d'action prolongée. Ils miment la sécrétion basale d'insuline par le pancréas. Actuellement, il existe deux spécialités sur le marché : LEVEMIR® (détémir) et LANTUS® (glargine).

En ce qui concerne la spécialité LEVEMIR®, une chaîne carbonée est ajoutée à l'acide aminé en B29, ce qui augmente l'affinité de l'insuline pour l'albumine (Fig. 28). Une fois injectée, la détémir se fixe à l'albumine plasmatique par l'intermédiaire de cette chaîne. Le temps nécessaire pour libérer l'insuline est prolongé : il y a un effet retard. La durée d'action est de 14 à 18 heures, on réalise généralement deux injections par jour.

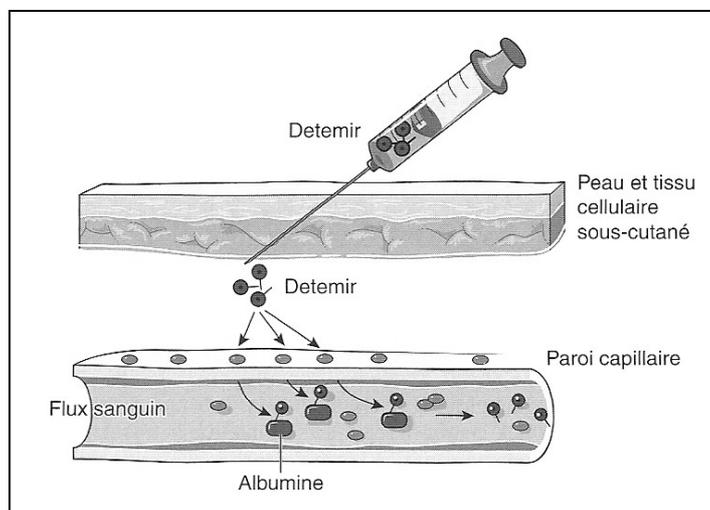


Figure 28: Phase d'absorption de l'insuline détémir

(d'après MONNIER, COLETTE, 2010)

Pour la spécialité LANTUS®, la glargine est une molécule dont la solubilité après injection est beaucoup plus faible que celle de l'insuline : elle cristallise sous la peau (Fig. 29). Les cristaux doivent donc se dissoudre au fur et à mesure pour libérer l'insuline. Elle agit pendant 24 heures, une seule injection par jour est nécessaire (MONNIER, COLETTE, 2010).

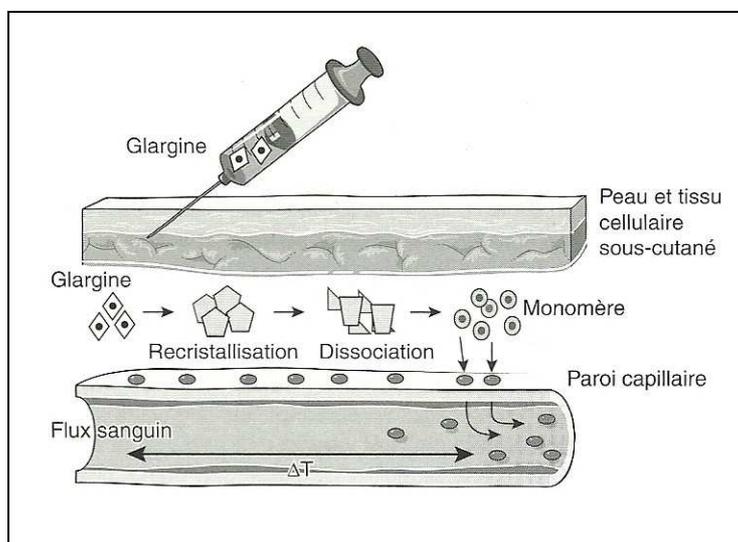


Figure 29: Phase d'absorption de l'insuline glargine

(d'après MONNIER, COLETTE, 2010)

Grâce à un profil pharmacocinétique plus ajusté, les analogues lents permettent de réduire le risque d'hypoglycémies nocturnes et d'hyperglycémies en fin de nuit.

Enfin, il existe des mélanges d'insuline, composés à la fois d'insuline d'action rapide et d'insuline d'action intermédiaire NPH (Tab. 11). On parle d'insuline biphasique. On peut retrouver de l'insuline humaine biogénétique rapide, ou un analogue rapide. En regroupant plusieurs types d'insuline, le nombre d'injections quotidiennes est réduit. Toutefois, comme le mélange est fixe, il offre moins de souplesse pour l'ajustement des doses.

Tableau 11: Les insulines biphasiques

(d'après VIDAL 2011)

Type d'insuline	Spécialités pharmaceutiques	DCI	Proportion d'insuline rapide	Proportion d'insuline d'action prolongée
Insuline NPH + analogue rapide	HUMALOG MIX 25®	lispro-protamine + lispro	25%	75%
	HUMALOG MIX 50®		50%	50%
	NOVOMIX 30®	aspartate-protamine + aspartate	30%	70%
	NOVOMIX 50®		50%	50%
	NOVOMIX 70®		70%	30%
Insuline NPH + insuline rapide	UMULINE PROFIL 30®	Insuline HB isophane + Insuline HB	30%	70%
	MIXTARD 30®		30%	70%
	INSUMAN COMB 15®		15%	85%
	INSUMAN COMB 25®		25%	75%
	INSUMAN COMB 50®		50%	50%

Parmi tous les analogues, l'insuline aspartate (NOVORAPID®) est la seule à avoir l'AMM pour l'utilisation au cours de la grossesse, mais la plupart d'entre eux sont tout de même largement employés car les enquêtes de pharmacovigilance sont rassurantes. Les études animales n'ont révélé aucune différence entre ces molécules et l'insuline en termes d'embryotoxicité et d'effets tératogènes. Les études cliniques menées sur les femmes enceintes exposées aux analogues de l'insuline n'ont pas détecté d'effet indésirable sur la grossesse ou sur le nouveau-né.

4.2.1.2 L'insulinothérapie en pratique

L'insuline est un produit de la chaîne du froid avant utilisation, son stockage doit respecter quelques règles de conservation que le pharmacien se doit de rappeler au patient (Fig. 30).

Comment conserver votre traitement ?

- ✓ Stockez l'insuline non entamée à 4°C au **réfrigérateur**.
- ✓ Lors de la première utilisation, sortez le flacon du réfrigérateur quelques minutes avant l'injection.
- ✓ Après ouverture, conservez-le à **température ambiante** et à l'abri de la lumière pendant 30 jours au maximum.
- ✓ Pas de congélation, ni d'exposition à une température supérieure à 36°C.

Figure 30: Conseils de conservation de l'insuline.

4.2.1.3 Le choix du site d'injection

L'insuline doit être injectée dans le tissu sous-cutané (hypoderme). Les différentes zones d'injection possibles sont l'abdomen, les cuisses, les fesses ou les bras. Selon la zone choisie, la vitesse de résorption de l'insuline varie (Fig. 31). Il faut donc adapter la zone au type d'insuline choisi.

Par exemple, l'abdomen est la zone de choix pour l'injection d'insuline rapide (seule ou mélangée à une insuline NPH) ; la résorption est rapide.

Pour les insulines intermédiaires ou lentes, on conseille les bras (vitesse de résorption moyenne), les cuisses ou les fesses (vitesse lente).

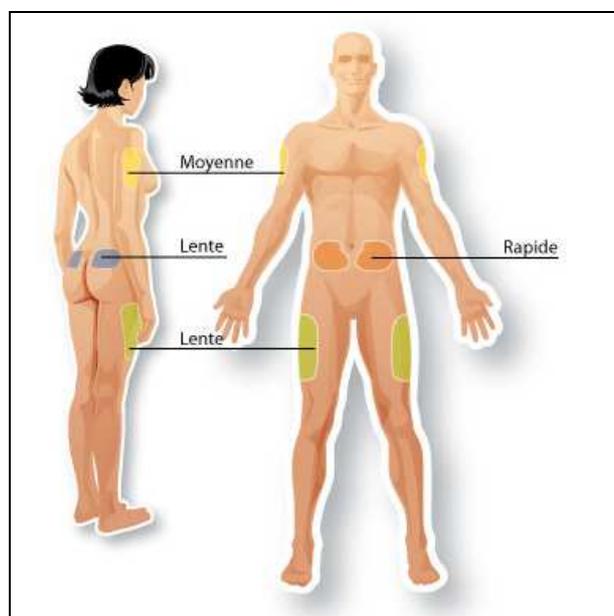


Figure 31: Les différentes zones d'injection selon la vitesse de résorption de l'insuline (d'après BD Diabetes)

L'action de l'insuline est influencée par l'activité musculaire. Dans le muscle, son activité est accélérée, ce qui favorise les hypoglycémies. Il faut donc prendre en compte l'activité physique prévue par le patient dans le choix de la zone d'injection, et éviter les zones où les muscles vont être sollicités par un effort.

Pour une bonne reproductibilité de l'équilibre glycémique, il faut réaliser les injections chaque jour à la même heure, dans la même zone. Cependant, il est conseillé de varier la zone selon le moment de la journée (par exemple au niveau du bras le matin, puis au niveau de l'abdomen à midi).

Il ne faut pas piquer toujours exactement au même endroit pour éviter l'apparition de lipodystrophies. Ce sont des anomalies du tissu graisseux qui se présentent sous la forme de bosses ou de creux. Au sein d'une même zone, il faut espacer le point d'injection de quelques centimètres. Il faut également changer de côté d'injection chaque semaine (une semaine dans la cuisse droite, puis la semaine suivante dans la cuisse gauche).

4.2.1.4 Les différents modes d'injection

Il existe 3 modes d'injections d'insuline différents : la seringue à insuline, le stylo injecteur et la pompe portable.

- La seringue à insuline

C'est une seringue exclusivement réservée à l'injection d'insuline. Elle est graduée en unité d'insuline (Fig. 32). Les seringues existent en trois formats différents : 0,3 mL, 0,5 mL ou 1mL, selon la dose d'insuline à injecter. L'ensemble du dispositif (aiguille + seringue) est à usage unique.



Figure 32: Seringues à insuline

(d'après BD Diabetes)

Le principal inconvénient est le risque d'erreur lors de la préparation de la quantité d'insuline à injecter. Lors du prélèvement de l'insuline à partir du flacon, des bulles d'air peuvent se former et fausser la quantité d'insuline réellement injectée. De par leur petite taille, les graduations de la seringue sont difficilement lisibles, ce qui peut engendrer des erreurs de posologie.

Ce système d'injection offre toutefois la possibilité de réaliser des mélanges de différents types d'insuline. La patiente effectue une seule injection au lieu de deux. Les proportions de chaque type d'insuline sont choisies selon ses besoins. Elles sont donc adaptables, ce qui n'est pas le cas avec les insulines biphasiques dont les mélanges sont fixes.

Par exemple, on peut choisir d'injecter 6 UI d'insuline rapide avec 18 UI d'insuline NPH le lundi. Mais si la glycémie post-prandiale est trop élevée, on peut décider d'augmenter la proportion d'insuline rapide le lendemain. Donc, le mardi, à la même heure, on injecte 7 UI d'insuline rapide avec 18 UI d'insuline lente.

Malgré cet avantage, la technique d'injection à la seringue reste fastidieuse (Fig. 33). Actuellement, les seringues à insuline sont de plus en plus délaissées, au profit des stylos injecteurs (MERIOT, 2008).

Fiche technique n°1: l'injection d'insuline à la seringue

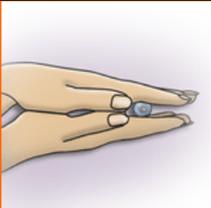
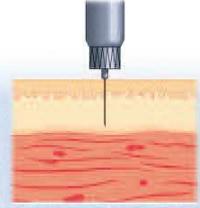
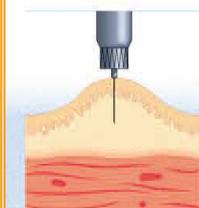
<p>1. Lavez vos mains à l'eau tiède et au savon. Rincez et séchez soigneusement.</p>	
<p>2. Remettez en suspension les insulines NPH : roulez le flacon entre les paumes de la main (10 fois) puis agitez lentement (10 fois). Contrôlez visuellement l'homogénéité de la préparation.</p>	
<p>3. Retirez le capuchon orange de la seringue, puis retirez le capuchon blanc du piston. Tirez le piston pour remplir la seringue d'un volume d'air égal à la dose d'insuline voulue.</p>	
<p>4. Enfoncez l'aiguille dans l'axe du flacon à travers le caoutchouc. Poussez le piston pour introduire l'air dans le flacon.</p>	
<p>5. Retournez l'ensemble seringue+flacon. Tirez doucement le piston vers le bas et prélevez la dose d'insuline nécessaire. Vérifiez visuellement l'absence de bulles d'air.</p>	
<p>6. Retirez la seringue du flacon, et injectez selon la technique choisie :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ sans pli cutané : enfoncez obliquement l'aiguille dans le tissu sous-cutané et injectez. ▪ avec pli cutané : faites un pli en pinçant la peau avec 2 ou 3 doigts, enfoncez l'aiguille au sommet du pli et injectez. Ne relâchez le pli qu'après avoir retiré l'aiguille. 	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> <p>sans pli</p>  </div> <div style="text-align: center;"> <p>avec pli</p>  </div> </div>
<p>7. Jetez l'aiguille et la seringue dans un collecteur de déchets.</p>	

Figure 33: L'injection d'insuline à la seringue

- Le stylo injecteur

Les stylos à insuline sont des seringues pré-remplies ayant la forme et la taille d'un stylo. Certains sont jetables, d'autres sont rechargeables. Ils sont très simples d'utilisation (Fig. 35).

Chaque stylo (Fig. 34) est composé :

- d'un capuchon
- d'un embout sur lequel on adapte une aiguille,
- une cartouche insérée dans un porte-cartouche (pour les stylos réutilisables) ou un réservoir d'insuline (pour les stylos jetables),
- un adaptateur de dose,
- un piston qui injecte l'insuline.

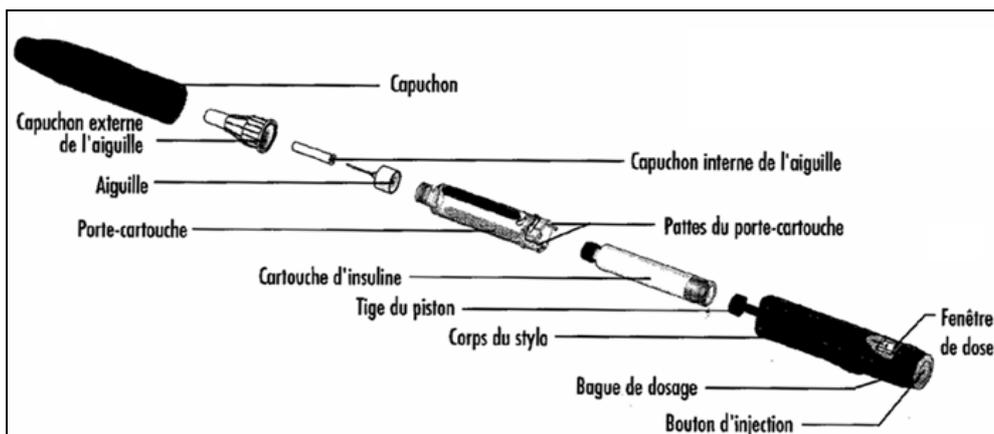


Figure 34: Stylo rechargeable

(d'après l'AFSSaPS)

Chaque stylo a une contenance en insuline de 3 mL, soit 300 UI.

Les stylos jetables sont pré-remplis avec un réservoir d'insuline. Ils sont largement utilisés par les diabétiques car ils sont simples d'utilisation et peu encombrants. Une fois vides, ils sont jetés dans les containers adaptés.

Pour les stylos rechargeables, une cartouche est insérée dans le porte-cartouche. Elle sera remplacée dès que son contenu sera vide. Ils sont plus lourds que les stylos jetables. Leur poids peut être un avantage car il facilite la pénétration de l'aiguille dans le tissu sous-cutané ; l'injection est facilitée.

Selon les stylos, la dose maximale programmable par injection et le palier de réglage (1 ou 2UI) varient. Le choix d'un stylo doit prendre en compte les quantités à injecter et la précision posologique voulue. Plus le palier de réglage est faible, plus l'adaptation est fine (MERIOT, 2008).

- Les aiguilles

Pour les stylos, comme pour les seringues, les aiguilles choisies doivent être adaptées au dispositif. Le choix de la longueur de l'aiguille est conditionné par l'épaisseur du tissu sous-cutané, la technique d'injection (avec ou sans pli cutané), l'angle d'injection et le volume à injecter. On considère que les aiguilles de 5 mm de longueur sont adaptées pour un volume d'insuline à injecter inférieur à 30 UI, les aiguilles de 8 mm pour un volume d'insuline compris entre 30 et 50 UI, et les aiguilles de 12,7 mm pour un volume supérieur à 50 UI.

Dans la pratique courante, la longueur de l'aiguille dépend de l'épaisseur du tissu sous-cutané. On recommande les aiguilles:

- de 5 mm pour les peaux très fines: enfants, personnes menues;
- de 8 mm pour les peaux d'épaisseur normale ;
- de 12 mm pour les peaux épaisses : sujets en surcharge pondérale ou obèses.

Si l'injection est douloureuse, il faut choisir une aiguille plus courte.

Fiche technique n°2 : l'injection d'insuline au stylo

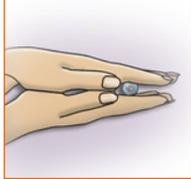
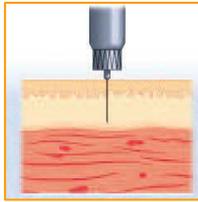
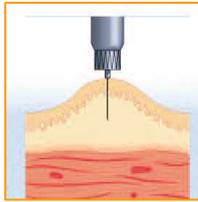
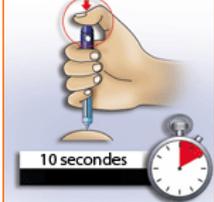
<p>1. Lavez vos mains à l'eau tiède et au savon. Rincez et séchez soigneusement.</p>	
<p>2. Fixez l'aiguille sur le stylo : approchez l'aiguille dans l'axe du stylo et percez le septum de la cartouche avec l'aiguille interne. Vissez complètement l'aiguille.</p>	
<p>3. Remettez en suspension les insulines laiteuses (NPH et mélanges) : roulez le stylo entre les paumes de la main (10 fois) puis agitez lentement (10 fois). Contrôlez visuellement l'homogénéité de la préparation.</p>	
<p>4. Effectuez une purge : faites perler l'insuline au bout de l'aiguille. Le but est d'éliminer les bulles d'air et de vérifier le bon fonctionnement du système.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ si le stylo ou la cartouche sont neufs : purger avec 6 UI pour vérifier que le système fonctionne correctement ▪ si le stylo a déjà été utilisé : purger avec 2 UI pour un stylo rechargeable ou purger en appuyant sur le bouton poussoir jusqu'à ce qu'une goutte d'insuline perle pour un stylo jetable. 	
<p>5. Programmez la dose d'insuline à injecter.</p>	
<p>6. Tenez le stylo à pleine main et injectez selon la technique choisie :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ sans pli cutané : enfoncez obliquement l'aiguille dans le tissu sous-cutané et injectez. ▪ avec pli cutané : faites un pli en pinçant la peau avec 2 ou 3 doigts, enfoncez l'aiguille au sommet du pli et injectez. Ne relâchez le pli qu'après avoir retiré l'aiguille. 	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> <p>sans pli</p>  </div> <div style="text-align: center;"> <p>avec pli</p>  </div> </div>
<p>7. Maintenez l'aiguille sous la peau pendant 10 secondes afin d'injecter la totalité de l'insuline.</p>	
<p>8. Retirez l'aiguille et jetez-la dans un collecteur de déchets.</p>	

Figure 35: L'injection d'insuline au stylo

- La pompe

La pompe à insuline, ou perfusion sous-cutanée en continu d'insuline (PSCI), est un dispositif électronique composé d'un réservoir d'insuline rapide relié à un cathéter (Fig. 36). Ce dernier est inséré dans le tissu sous-cutané, le plus souvent au niveau de l'abdomen (Fig. 37) où l'absorption de l'insuline est maximale, parfois au niveau du bras, de la cuisse, du bas du dos ou des fesses.

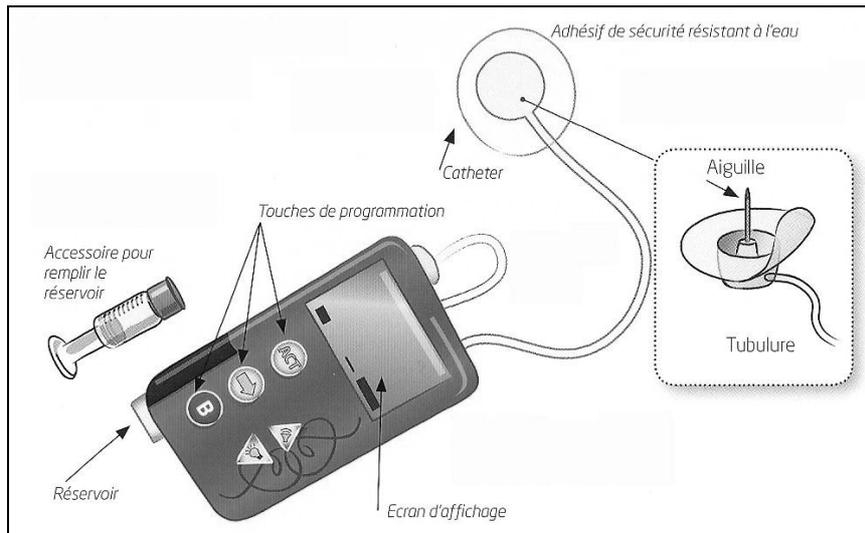


Figure 36: Pompe à insuline

(d'après NOVONORDISK, 2009)

La pompe permet une diffusion sous-cutanée de l'insuline, grâce à l'action d'un piston commandé électroniquement. C'est une administration continue, 24h/24, mimant le plus fidèlement possible l'action du pancréas. Elle délivre tout au long de la journée un débit basal, puis un « bolus » avant chaque repas. La pompe est programmée en fonction des besoins de la journée. Mais ceci ne dispense en aucun cas d'une surveillance glycémique stricte, bien au contraire. Il est possible d'ajouter ponctuellement un « bolus de correction » lorsque la glycémie est trop élevée. C'est en combinant une surveillance glycémique étroite et une adaptation posologique adéquate, qu'un bon équilibre pourra être obtenu.



Figure 37: Femme enceinte portant une pompe à insuline

(d'après l'Association des Mamans Diabétiques)

La pompe à insuline est un outil de plus en plus utilisé chez les femmes DT1. Elle présente de nombreux avantages. Elle améliore la qualité de vie, en évitant les injections pluriquotidiennes. Elle permet de réduire de manière significative les variations glycémiques, et notamment les hypoglycémies nocturnes. Ainsi, bien utilisée, elle offre un équilibre métabolique optimal avec des glycémies presque « parfaites ». Par conséquent, elle est conseillée chez les patientes ayant un diabète ancien compliqué, très instable, ou mal contrôlé par multi-injections (HIERONIMUS, 2005).

Cependant, le choix du traitement par pompe ne doit pas être systématique. En effet, c'est un outil qui nécessite un apprentissage et une compréhension parfaite des mécanismes de régulation de la glycémie. L'éducation thérapeutique est primordiale. L'équipe soignante doit être en mesure d'enseigner à la patiente toutes les techniques d'utilisation de la pompe, et doit s'assurer que toutes les compétences nécessaires sont acquises. Il faut une structure de soins adaptée et un personnel compétent. La patiente doit être volontaire et motivée. Elle doit être autonome, et maîtriser toutes les situations à risque.

Parmi les autres inconvénients de la pompe, on peut citer l'encombrement occasionné par le port au niveau de la ceinture (peu discret), ou des irritations cutanées liées à la pose du cathéter. Ce dernier peut par ailleurs se boucher et provoquer une hyperglycémie par carence d'insuline. Voilà pourquoi il est vivement conseillé de changer le cathéter le matin car, en cas de problème, toute élévation de la glycémie dans les heures qui suivent pourra être détectée grâce à l'autosurveillance glycémique.

Enfin, il existe un risque d'acidocétose, en cas d'arrêt brutal de la pompe. Généralement, la patiente possède une seconde pompe, qui lui est prêtée par le prestataire de service pendant toute la durée de la grossesse. En cas de panne, elle pourra immédiatement remplacer la pompe défectueuse. L'acidocétose est prévenue par une autosurveillance glycémique régulière.

Selon une étude française menée sur des patientes ayant un DT1, le pronostic foetal est le même quel que soit le mode de traitement (par pompe ou par multi-injections). L'équilibre glycémique périconceptionnel est également comparable (HIERONIMUS, 2005).

Les pompes à insuline et tout le matériel associé sont délivrés par des prestataires de service qui formeront le patient à l'utilisation de la pompe. Certaines recommandations de bon usage sont communes à tous les types de pompe (Fig. 38).

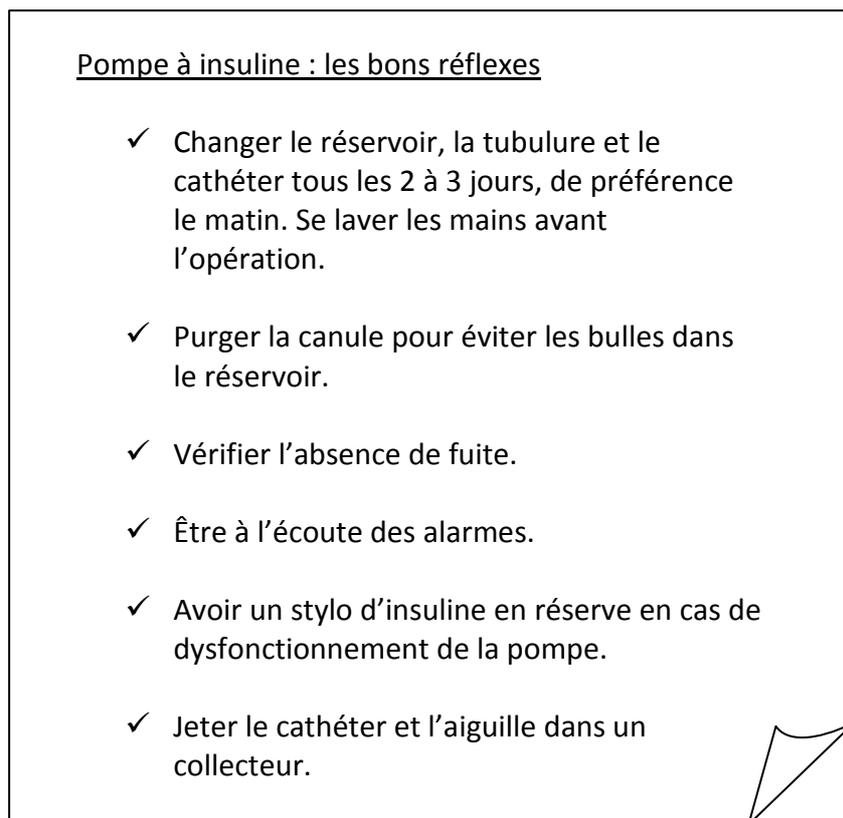


Figure 38: Conseils associés à l'emploi d'une pompe à insuline.

4.2.1.5 Les schémas insuliniques

La base du traitement de la femme enceinte diabétique est l'insulinothérapie optimisée.

En général, on instaure un schéma de type « basal-bolus », le plus proche possible de la sécrétion physiologique d'insuline. On utilise deux types différents d'insuline. L'insuline rapide est injectée trois fois par jour, sous

forme de « bolus » avant chaque repas. Elle permet de couvrir les hyperglycémies post-prandiales. L'insuline intermédiaire ou lente est injectée une ou plusieurs fois par jour pour couvrir les besoins de la journée ; elle mime la sécrétion basale.

Dans le premier exemple (Fig. 39), il y a une injection d'un analogue rapide avant chacun des trois repas, et deux injections par jour d'un analogue lent (par exemple LEVEMIR®), avant le petit-déjeuner et avant le dîner.

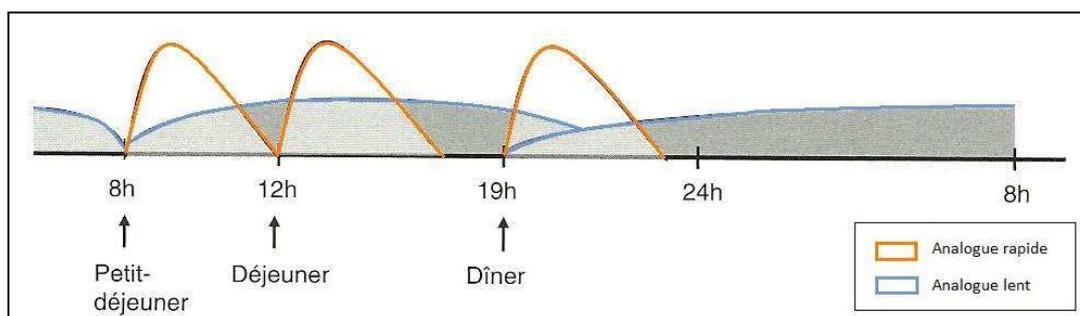


Figure 39: Schéma de type « basal-bolus » avec 3 injections d'analogue rapide et 2 injections d'analogue lent

(d'après MONNIER, COLETTE, 2010)

Dans le second exemple, il y a une injection d'un analogue rapide avant chacun des trois repas et une seule injection par jour d'un analogue lent (LANTUS® par exemple), juste avant le dîner (Fig. 40).

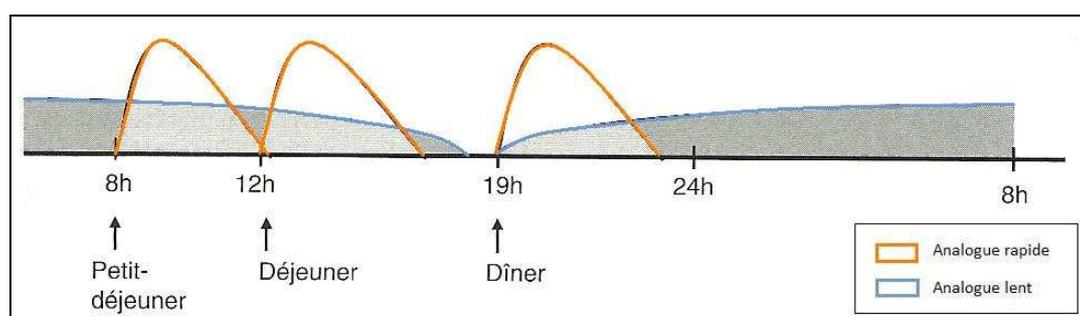


Figure 40: Schéma de type « basal-bolus » avec 3 injections d'analogue rapide et 1 injection d'analogue lent

(d'après MONNIER, COLETTE, 2010)

À un schéma défini peut s'ajouter un bolus dit « de correction » qui permet de corriger une hyperglycémie ponctuelle.

Chaque patient aura son propre schéma insulinaire, avec un ou plusieurs types d'insuline et des doses adaptées à ses besoins. Chaque schéma est personnalisé.

Généralement, l'initiation du traitement insulinique est accompagnée d'une hospitalisation d'une semaine, au cours de laquelle le schéma insulinique sera déterminé. L'équipe soignante initie également le patient aux techniques d'injection, d'autosurveillance glycémique et d'adaptation posologique.

4.2.1.6 Les effets indésirables de l'insuline

Les principaux effets indésirables de l'insuline sont une hypoglycémie, un érythème au point d'injection, une lipodystrophie.

L'hypoglycémie est redoutée par les patients diabétiques traités par insuline. Dans la population générale, l'hypoglycémie est définie pour une glycémie inférieure à 0,7 g/L (3,9 mmol/L). Chez la femme enceinte, le seuil est abaissé à 0,65 g/L ou 3,6 mmol/L (GALTIER, 2010).

Le risque dépend :

- de l'objectif glycémique et de la quantité injectée (effet dose-dépendant) ;
- du type d'insuline utilisé (le risque est plus important avec une insuline rapide qu'avec une insuline lente) ;
- du schéma insulinique choisi ;
- du degré de résistance à l'insuline ;
- de la variabilité pharmacocinétique intra-individuelle.

La patiente doit connaître les principaux signes d'alerte de l'hypoglycémie: faim, nausées, sueurs, pâleurs, tremblements, palpitations, confusion, fatigue brutale, vertiges... Lorsque ces symptômes surviennent, il faut cesser toute activité et mesurer la glycémie capillaire. Si l'hypoglycémie est confirmée, il faut prendre une collation, soit l'équivalent de 15 g de sucre : trois morceaux de sucre, un petit berlingot de lait concentré sucré, une brique de jus d'orange, une petite canette de soda (15 cL)...

Dans les situations d'hypoglycémie sévère, il y a un risque de malaise et de coma hypoglycémique. Dans ce cas là, la patiente est dans l'impossibilité de se « re-sucrez ». L'intervention rapide d'une personne extérieure est alors primordiale, afin d'éviter le coma hypoglycémique. L'entourage ne doit pas méconnaître ce risque. Une injection de glucagon en sous-cutané ou en intramusculaire permet de rétablir la glycémie.

La prévention de l'hypoglycémie repose sur une autosurveillance glycémique fréquente et sur une alimentation équilibrée et régulière. Sauter un repas est fortement déconseillé ; c'est une situation à risque d'hypoglycémie. Lors d'une activité physique, l'évolution de la glycémie varie d'un sujet à l'autre : elle peut diminuer ou augmenter. Si la tendance est plutôt hypoglycémique, il faut anticiper et diminuer les doses d'insuline avant l'effort physique. Il est également recommandé de prendre une collation si l'activité est prolongée.

4.2.2 Autosurveillance glycémique

Chez la femme enceinte diabétique, une surveillance glycémique étroite est indispensable. Il faut réaliser six contrôles par jour : avant chaque repas, et deux heures après. Les résultats obtenus sont notés dans un carnet qui permet un suivi des tendances glycémiques par la patiente et par l'équipe soignante.

La surveillance de la glycémie capillaire est effectuée à partir d'une goutte de sang prélevée au niveau du doigt (Fig. 41). Le matériel nécessaire est détaillé dans le tableau 12.

*Tableau 12: Matériel nécessaire à l'autosurveillance glycémique
(d'après Accu-Chek)*

Autopiqueur		C'est un objet personnel, n'utilisez pas celui d'autrui. Changez-le une fois par an.
Lancettes		Elles doivent être adaptées à l'autopiqueur. Utilisez une lancette neuve à chaque prélèvement.
Lecteur de glycémie		Calibrez le lecteur à chaque ouverture d'un nouveau flacon de bandelettes.
Bandelettes		Elles doivent être adaptées au lecteur de glycémie. Vérifiez leur date de péremption avant usage. Conservez-les à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Fiche technique n°3 : l'autosurveillance glycémique

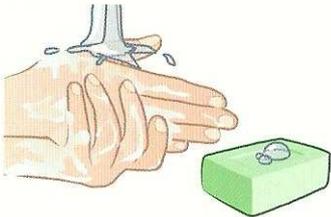
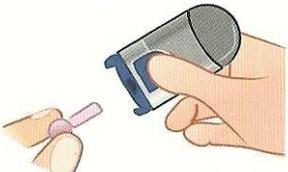
<p>1. Lavez vos mains à l'eau tiède et au savon. Rincez et séchez soigneusement. N'utilisez pas de désinfectant, de lotion ou de crème : ces produits faussent les résultats obtenus.</p>	
<p>2. Préparez l'autopiqueur avec une lancette neuve.</p>	
<p>3. Massez le doigt choisi pour le prélèvement de la paume vers l'extrémité du doigt pour provoquer un afflux de sang. Piquez le doigt sur le côté avec l'autopiqueur.</p>	
<p>4. Insérez la bandelette dans le lecteur de glycémie et déposez la goutte de sang sur la bandelette. Le résultat s'affiche en quelques secondes. Notez-le sur votre carnet de surveillance.</p>	
<p>5. Jetez la bandelette et la lancette dans un collecteur de déchet.</p>	

Figure 41: Prélèvement capillaire et autosurveillance glycémique

(d'après Novonordisk)

La plupart des autopiqueurs sont à profondeur variable, à adapter selon l'épaisseur de la peau et le volume nécessaire au lecteur de glycémie.

Comme les prélèvements quotidiens sont nombreux, il est conseillé d'alterner les points de piqûre (main gauche puis main droite). Il faut éviter de piquer les doigts de « la pince », soit le pouce et l'index, qui sont souvent utilisés pour de nombreuses activités. On pique le côté des doigts, et non la pulpe, zone plus douloureuse.

À cette surveillance glycémique s'ajoute la recherche de cétones. Elle doit être réalisée chaque matin au réveil, et dans la journée si les glycémies sont trop élevées. Dans le cas d'un traitement par pompe, la surveillance doit être plus rapprochée (minimum deux fois par jour) car elle permet de prévenir l'acidocétose par arrêt de perfusion.

Très récemment, une nouvelle génération de lecteur de glycémie est née. Le laboratoire Sanofi Aventis vient de sortir un lecteur de glycémie, l'iBGStar®, compatible avec iPhone ou iPod Touch via une application spécifique (Fig. 42). Le lecteur de glycémie peut être utilisé seul, ou connecté à la partie inférieure du téléphone ou du baladeur numérique pour afficher, gérer et éventuellement transférer les données concernant le diabète. L'application iBGStar® Diabetes Manager est téléchargeable, elle permet de mémoriser les glycémies, les doses d'insuline injectées, les quantités de glucides consommées... C'est un véritable carnet de surveillance glycémique interactif. Pour l'étalonnage, il n'y a pas de codage particulier. Il suffit d'insérer une bandelette dans le lecteur pour réaliser une mesure de la glycémie.



Figure 42: Le lecteur de glycémie iBGStar® du laboratoire Sanofi Aventis.

En ce qui concerne la recherche de corps cétoniques, il existe actuellement deux techniques. La plus ancienne est celle de la bandelette urinaire. Elle consiste à plonger une bandelette réactive dans un échantillon d'urine. Ces tests urinaires sont multiparamétriques : ils évaluent les taux urinaires du glucose et des corps cétoniques à l'aide d'un gradient de couleur proportionnel à la concentration. Parmi les bandelettes urinaires dédiées aux sujets diabétiques, on peut citer KETO-DIASTIX® ou KETO-DIABUR®.

Aujourd'hui, certains lecteurs ont remplacé la bandelette urinaire. Ils sont capables d'évaluer précisément le taux de cétones à partir d'une goutte de sang ; on parle de cétonémie capillaire. C'est le cas du lecteur Optium Xceed® du laboratoire Abbott (Fig. 43).

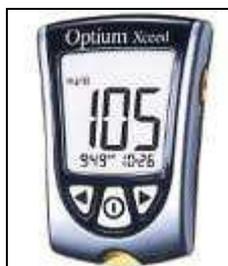


Figure 43: Lecteur Optium Xceed® d'Abbott

Ce lecteur permet de réaliser des glycémies et des cétonémies capillaires. A chaque type d'analyse est associé un type d'électrode spécifique : Optium Plus® pour les glycémies, Optium β -cétone® pour les cétonémies. La cétonémie capillaire repose sur une mesure du β -hydroxybutyrate (β -HOB), principal corps cétonique présent dans le sang. Il est le reflet d'une carence en insuline et du risque cétosique associé.

Les lecteurs présentent de nombreux avantages par rapport aux bandelettes urinaires : ils sont beaucoup plus maniables, rapides et précise. Tout d'abord, ils permettent d'éviter un recueil urinaire, ce qui améliore la qualité de vie du patient. Le mode de prélèvement est identique à celui décrit pour une glycémie capillaire (même si la goutte de sang doit être un peu plus importante). De plus, les résultats sont chiffrés, contrairement à la bandelette urinaire où le résultat est compris dans une fourchette de valeurs. Les résultats du test sont donc plus clairs et précis. Cette facilité d'utilisation et la précision des résultats obtenus incitent le patient à une meilleure observance.

D'une manière générale, une valeur de la cétonémie capillaire supérieure à 0,5 mmol/L est considérée comme pathologique. Cependant, chez la femme enceinte, ce taux sera interprété en fonction du terme de la grossesse (GUERCI, 2005).

4.2.3 Équilibre glycémique

L'autosurveillance glycémique est l'outil indispensable pour un bon équilibre glycémique. En fonction des valeurs de la glycémie au cours de la journée, la patiente doit être capable d'adapter les doses d'insuline.

Ces adaptations reposent sur deux principes fondamentaux : l'anticipation et la compensation.

Le principe de l'anticipation est le suivant : « *une glycémie très élevée à un moment de la journée peut être corrigée immédiatement par un supplément d'insuline ordinaire afin de ne pas garder trop longtemps cet état d'hyperglycémie* » (GUILLERM, 2008).

L'anticipation est une réaction immédiate. La glycémie à l'instant t est trop élevée donc il faut la compenser par une injection d'insuline, afin de prévenir une hyperglycémie prolongée entre deux injections. On injecte un « bolus de correction », généralement de 2 UI d'insuline.

Il est toutefois nécessaire de souligner que l'anticipation doit être une action ponctuelle, qui ne remplace en aucun cas la compensation.

La compensation est basée sur le constat suivant : « *une glycémie élevée à une heure de la journée est due à une insuffisance de la dose d'insuline faite immédiatement avant. Il faut donc augmenter de 1 ou 2 unités la dose d'insuline correspondante le lendemain pour éviter de se retrouver, à la même heure, dans la même situation d'hyperglycémie* » (GUILLERM, 2008).

La compensation repose sur une étude des glycémies le jour J , et une adaptation des posologies d'insuline le jour suivant, à $J+1$. Si cette adaptation est satisfaisante, elle est adoptée pour les jours suivants $J+2$, $J+3$, etc.

Par exemple, si la glycémie de 10 heures le lundi est supérieure à 1,20 g/L, on augmente la dose d'insuline du mardi matin de 1 UI. Si la glycémie de 10 heures le mardi n'est toujours pas satisfaisante, on augmente à nouveau de 1 UI la dose du mercredi matin.

Dans la plupart des ouvrages, il est recommandé de faire des adaptations posologiques de 2 UI en 2 UI. Dans la réalité, il semble que les adaptations soient beaucoup plus fines, d'1 UI en 1 UI voire moins.

Prenons un exemple concret avec le carnet de surveillance glycémique d'une patiente (Fig.44). Le schéma insulinique est simple, il y a trois injections d'insuline rapide par jour, une avant chaque repas.

		7H	9H	12H	14H	19H	21H
Lundi	Glycémie (g/L)	0,80	1,10	0,90	1,15	0,8	1,05
	Insuline	8 UI		6 UI		8 UI	
Mardi	Glycémie	0,80	1,60	0,70	1,00	0,80	1,10
	Insuline	8 UI	+ 1 UI	6 UI		8 UI	
Mercredi	Glycémie	0,85	0,90	0,80	0,95	0,80	1,15
	Insuline	8+1= 9 UI		6 UI		8 UI	
Jeudi							

 Anticipation
 Compensation

Figure 44: Exemple de compensation et d'anticipation

(d'après LANSAC, 2008)

Rappel : les objectifs glycémiques au cours de la grossesse sont les suivants :

- **glycémie à jeun < 0,95 g/L**
- **glycémie pré-prandiale < 1,05 g/L**
- **glycémie post-prandiale (2h après le repas) < 1,20 g/L**

Le lundi, toutes les glycémies sont correctes ; les objectifs glycémiques sont respectés. La patiente a injecté 8 UI le matin, 6 UI le midi, et 8 UI le soir.

Le mardi matin à 7H, la glycémie est correcte, la patiente injecte 8 UI comme la veille. Mais deux heures après, la glycémie est trop élevée (1,60 g/L > 1,20 g/L). La première chose à faire est d'injecter un « bolus de correction » de 1 UI afin de compenser l'hyperglycémie. C'est l'anticipation. La seconde chose à faire est de prévoir d'augmenter les doses d'insuline le lendemain matin. C'est la compensation. La patiente note sur son carnet que la dose d'insuline sera de 8+1 UI = 9 UI le mercredi matin. Le mardi midi, la glycémie préprandiale est satisfaisante, l'hyperglycémie a été corrigée par le bolus de correction. La patiente injecte les 6 UI d'insuline à midi comme la veille. Les glycémies de fin de journée sont correctes.

Le mercredi matin, comme prévu la veille, la patiente injecte 9 UI d'insuline. La glycémie à 9H est correcte ($0,90 < 1,20$ g/L). La compensation a été efficace, le phénomène d'hyperglycémie après le petit-déjeuner ne s'est pas reproduit. L'injection d'insuline de 7H sera donc de 9 UI les jours suivants.

4.3 Prise en charge diététique et nutritionnelle

4.3.1 Généralités

Chez toute personne diabétique, une prise en charge diététique est indispensable. Un bon équilibre glycémique ne peut être obtenu sans une alimentation équilibrée et adaptée.

La première étape est une bonne connaissance des aliments.

L'équilibre alimentaire est assuré par la diversité de l'alimentation. Les 4 catégories principales d'aliments sont :

- les glucides
- les lipides
- les protéines
- les minéraux et les vitamines.

4.3.1.1 Les glucides alimentaires

D'un point de vue chimique, les glucides alimentaires sont classés en deux catégories : les glucides simples et les glucides complexes (Annexe 1).

Tableau 13: Classification chimique des glucides

Glucides simples	Glucides complexes
Sucre de table, miel, confiture, chocolat, pâte à tartiner, pâte d'amande, bonbons, confiseries Pâtisseries, biscuits, glaces Crème dessert, yaourts aux fruits Viennoiseries Boissons sucrées (sodas, sirop, jus de fruit) Boissons alcoolisées Fruits secs : pruneau, datte, figue, abricot Fruits frais : pomme, orange, banane, kiwi	Pâtes, semoule, blé, avoine, quinoa, maïs, riz Pain (blanc, complet, seigle), biscottes, pain de mie, pain suédois... Céréales Farine, féculé... Légumes secs : lentilles, pois cassés, haricots blancs, flageolets Châtaignes, petits pois, manioc, tapioca Pommes de terre

Les glucides simples sont les monosaccharides (glucose, fructose), les disaccharides (maltose, lactose, saccharose) et les oligosaccharides. Ils ont un faible degré de polymérisation. Ce sont les glucides à saveur sucrée. On range les fruits, les sucreries ou les sodas dans cette catégorie (Tab. 13).

Les glucides complexes sont les polysaccharides, ils renferment de l'amidon. Contrairement aux glucides simples, ils ont une saveur non sucrée. Parmi eux, on retrouve le pain et les féculents, riches en amidon.

Pendant de nombreuses années, on a cru que les sucres complexes étaient des sucres lents, et les sucres simples des sucres rapides. L'hypothèse était séduisante : les sucres simples ont une structure qui, par définition, est simple, on peut donc supposer qu'ils sont plus rapidement assimilés par le tube digestif, et qu'il en résulte une hyperglycémie post-prandiale importante.

En revanche, les glucides complexes, qui sont polysaccharidiques, sont absorbés plus lentement et ne provoquent pas de fortes variations glycémiques. Mais c'était une erreur. Contrairement aux idées reçues, on sait aujourd'hui que l'hyperglycémie obtenue après ingestion de pain est beaucoup plus rapide que celle observée avec du chocolat (GRIMALDI, 2005).

Actuellement, on distingue deux notions :

- la rapidité de l'ascension glycémique
- l'importance de l'hyperglycémie.

Après un repas, la rapidité de l'élévation glycémique dépend de la vitesse de métabolisation des glucides. Il faut donc étudier la cinétique d'absorption et de dégradation de ces molécules. Elle est influencée par de nombreux facteurs. Tout d'abord, la forme et la taille des aliments peuvent modifier la vitesse de métabolisation. Les aliments liquides, ou réduits en purée, sont digérés plus rapidement que les aliments solides. L'ascension glycémique sera plus précoce après ingestion d'un jus de pomme que d'une pomme. L'absorption des aliments tièdes est plus rapide que celle des aliments froids. Par ailleurs, la vitesse de métabolisation des glucides peut être influencée par leur accessibilité aux enzymes digestives. La présence d'une enveloppe fibreuse peut faire obstacle, et ralentir la vitesse de métabolisation. Le temps de transit gastrique est également un facteur à prendre en compte. L'ingestion concomitante d'autres aliments modifie l'intensité de l'hyperglycémie observée.

Après un repas mixte (glucides, protéines, lipides), il y a une vitesse de transit moyenne, identique pour chaque catégorie d'aliment. Cette vitesse est forcément plus lente que dans le cas d'une collation à jeun (GRIMALDI, 2005). La vitesse d'absorption des glucides est ralentie par les fibres alimentaires visqueuses (guar, psyllium), les inhibiteurs enzymatiques (inhibiteurs de l' α -glucosidase) ou les féculents à digestion lente. Le fractionnement de l'apport alimentaire (repas + collations) ralentit également la cinétique d'absorption des glucides (WOLEVER, 2002).

La seconde caractéristique d'un aliment glucidique est l'importance de l'hyperglycémie qu'il provoque.

Elle est tout d'abord influencée par la nature des monosaccharides qu'il renferme. Par exemple, la réponse glycémique du fructose (contenu dans les fruits) correspond à 20% de la réponse obtenue avec une quantité identique de glucose. Le fructose a donc un pouvoir hyperglycémiant plus faible que le glucose. L'explication est simple. D'un point de vue biochimique, seule une petite quantité du fructose ingéré est transformée en glucose dans le foie puis libérée dans la circulation sanguine. L'effet hyperglycémiant est lié à la quantité de glucose libérée par la molécule initiale. De même, le sucre de table, ou saccharose, est un disaccharide composé de glucose et de fructose. L'ingestion de 50 g de saccharose entraîne une réponse glycémique équivalente à celle obtenue par l'ingestion de 25 g de glucose et 25 g de fructose, soit 60% de l'hyperglycémie produite par 50 g de glucose. La structure chimique de chaque molécule permet donc de prédire l'effet hyperglycémiant, en cumulant l'effet « individuel » de chaque saccharide qui le compose (WOLEVER, 2002).

L'importance de l'hyperglycémie provoquée par un aliment est définie par son index glycémique. L'index glycémique (IG) n'est pas une classification chimique, mais biologique. Il révèle l'effet de l'aliment sur la glycémie durant les trois heures suivant son ingestion (Tab. 14). Il dépend de la vitesse de digestion des saccharides *in vitro*. Cet index est basé sur un aliment de référence, généralement le glucose pur (parfois le pain blanc), auquel on attribue l'indice 100 (FOSTER-POWELL, 2002). Il est défini comme « *l'aire sous la courbe de la réponse glycémique après ingestion d'un aliment, exprimée en pourcentage de l'aire sous la courbe de la réponse glycémique après ingestion équivalente de glucide de référence* ». Cette classification permet de comparer le pouvoir hyperglycémiant de chaque aliment (Annexe 2). Cependant, l'IG est une donnée à utiliser avec prudence. Ce n'est qu'une valeur indicative, qui peut varier sous l'influence de nombreux paramètres.

Le principal facteur qui influence l'index glycémique est la rapidité de l'ascension glycémique, avec toutes ses variations possibles étudiées précédemment. La quantité de glucides absorbée peut influencer sur l'effet glycémique. Si elle est comprise entre 0 et 50 g de glucides, la réponse glycémique augmente linéairement. En revanche, lorsqu'elle est supérieure à 50 g, on observe un effet « plateau » de la courbe dose-réponse. Au-delà du seuil de 50 g de glucides, l'élévation de la glycémie est ralentie. Par exemple, la réponse glycémique observée après l'ingestion de 100 g de glucides est seulement de 35% plus élevée que celle obtenue avec 50 g de glucides (WOLEVER, 2002). L'absorption concomitante d'autres types d'aliments n'est pas anodine. L'IG d'un yaourt sucré est plus faible lorsqu'il est absorbé à la fin d'un repas mixte. Enfin, la forme physique des aliments, le mode de cuisson, de préparation ou de conservation, modifient l'index glycémique. Par exemple, les pommes de terre bouillies à l'eau ont un IG de 52%, les pommes de terre en purée ont un IG de 85% (CHEVALLIER, 2003).

Tableau 14: Index glycémique de certains aliments courants

(d'après CHEVALLIER, 2003)

+	IG > 70%	Glucose Carottes cuites Pommes de terre en purée Miel Soda Barre chocolatée, confiseries Pain blanc Corn flakes Biscuits, pâtisseries, viennoiseries
	40% < IG < 70%	Riz blanc Saccharose Fruits secs Pommes de terre cuites dans leur peau Betteraves Banane, ananas Pâtes alimentaires Pain complet ou pain au son Riz complet Semoule Pain de seigle complet
-	IG < 40%	Laitages Carottes crues Lentilles Haricots secs Pois chiches Fruits frais Soja Légumes verts Champignons

4.3.1.2 Les lipides alimentaires

Les lipides sont des molécules formées de carbone, d'oxygène et d'hydrogène. Ils forment un groupe très hétérogène. Les principaux lipides alimentaires sont les triglycérides, constitués d'un glycérol et de trois acides gras.

Chaque acide gras (AG) comporte une chaîne linéaire d'atomes de carbone de longueur variable (4 à 30 C), qui se termine par un groupe méthyle -CH₃ à une extrémité, et par un groupe carboxyle -COOH à l'autre extrémité.

Les acides gras ayant un intérêt alimentaire ont une chaîne non ramifiée, une seule fonction carboxyle et un nombre pair d'atomes de carbone. Ils se différencient par plusieurs critères : leur degré de saturation, la longueur et la configuration structurale de la chaîne. Le degré de saturation est défini par le nombre de double-liaison dans la chaîne carbonée. Les AG sont généralement classés selon ce critère (Tab. 15). Les AG saturés ne possèdent pas de double-liaison. Les AG mono-insaturés ont une double-liaison ; les AG poly-insaturés en ont plusieurs. Parmi les AG polyinsaturés, on retrouve les célèbres ω 6 et ω 3 (APFELBAUM, 2009).

*Tableau 15: Les différentes catégories d'acides gras
(d'après APFELBAUM, 2009)*

AG saturés	AG insaturés	
	AG mono-insaturés	AG poly-insaturés
Acide laurique C12 Acide myristique C14 Acide palmitique C16 Acide stéarique C18	Acide palmitoléique C16:1 Acide oléique C18:1	Acide linoléique C18 :2(n-6) Acide linoléique C18 :3(n-3) Acide arachidonique C20:4(n-6) EPA C20 :5(n-3) DHA C22 :6(n-3)

EPA = acide eicosapentaénoïque ; DHA = acide docosahexaénoïque

- Acides gras saturés

Les AG saturés, que l'on retrouve dans les charcuteries, les viandes et les fromages, ont bien mauvaise réputation... et pour cause ! Ils ont un fort pouvoir athérogène, ils augmentent le taux de LDL-cholestérol et diminuent le HDL-cholestérol. Ils participent donc au développement de maladies cardiovasculaires en favorisant la formation de plaques d'athérome. Par ailleurs, ils favorisent l'insulinorésistance, et donc l'apparition ou l'aggravation d'un diabète (CHEVALLIER, 2003).

De nombreuses études ont révélé que les AG saturés participent à la diminution de la sensibilité à l'insuline. Chez les sujets atteints de DT2, le passage d'une alimentation riche en AG mono-insaturés à une alimentation riche en AG saturés provoque une diminution de l'efficacité de l'insuline. Les AG saturés entraînent une altération de la sensibilité à l'insuline et une dégradation des capacités d'utilisation du glucose. Cependant, seuls les AG saturés à chaîne longue semblent avoir cet effet néfaste. Ceux à chaîne courte (C₁₂ ou C₁₄) n'auraient pas d'influence sur l'action de l'insuline (WALRAND, 2010).

Les AG saturés sont présents dans certaines huiles végétales (coprah, palme) et dans les graisses d'origine animale, à savoir dans la charcuterie, les viandes (côte, entrecôte...), le beurre, la crème fraîche, les fromages, et par extension dans les biscuits, les pâtisseries, les viennoiseries, et dans de nombreux plats prêts à consommer (CHEVALLIER, 2003). Ainsi, les lipides sont présents dans de nombreux aliments, mais pas toujours de manière visible. Dans les plats composés, type quiche ou croque-monsieur, on retrouve par exemple l'équivalent de deux cuillères à soupe d'huile. On parle alors de « graisses cachées ».

- Acides gras insaturés

Les AG mono-insaturés n'ont qu'une seule double liaison. Ils réduisent le taux de LDL-cholestérol et diminuent l'agrégabilité plaquettaire de façon modérée. L'acide palmitoléique est présent dans l'huile de noix de macadamia ou d'argousier. Les huiles animales ou végétales (huile d'olive, noisette, avocat, colza...) sont riches en acide oléique. (CHEVALLIER, 2003).

Dans la catégorie des AG poly-insaturés, on retrouve les désormais célèbres ω 3 et ω 6.

Les $\omega 6$ sont des AG de la série n-6. Ils possèdent plusieurs double-liaisons ; la première est située en n-6 (n étant la longueur de la chaîne carbonée), soit entre le 6^{ème} et le 7^{ème} atome de carbone en partant du groupe méthyle.

Parmi eux, on peut citer l'acide linoléique, de formule C18:2(n-6). Sa chaîne carbonée est composée de 18 carbones et comporte deux double-liaisons (Fig. 45). Les huiles végétales telles que l'huile de tournesol sont riches en acide linoléique. Les $\omega 6$ diminuent le taux de LDL-cholestérol. Il faut toutefois les consommer avec modération, car un excès d' $\omega 6$, associé à un apport insuffisant en $\omega 3$, peut entraîner l'effet contraire : une diminution du taux d'HDL-cholestérol et une augmentation de l'agrégation plaquettaire (CHEVALLIER, 2003).

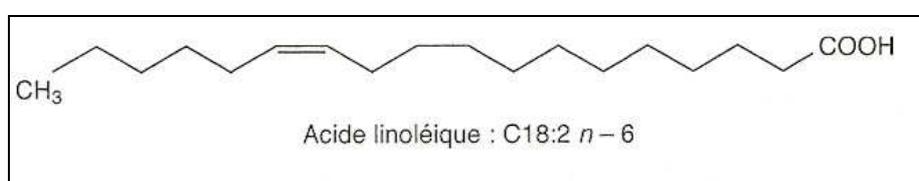


Figure 45: Acide linoléique

(d'après CHEVALLIER, 2003)

Pour un bon équilibre, on recommande un rapport $\omega 6/ \omega 3$ égal à 5.

Les $\omega 3$ sont des AG polyinsaturés de la série n-3. L'acide α -linoléique est un $\omega 3$ de formule C18:3(n-3) dont la première double liaison est située entre le 3^{ème} et le 4^{ème} atome de carbone en partant du groupe méthyle (Fig. 46). On la retrouve dans les huiles végétales (soja, colza,...). L'acide eicosapentaénoïque (EPA) et l'acide docosahexaénoïque (DHA) sont des $\omega 3$ présents dans les huiles de poisson gras, tels que la sardine, le maquereau, le saumon ou le thon (APFELBAUM, 2009).

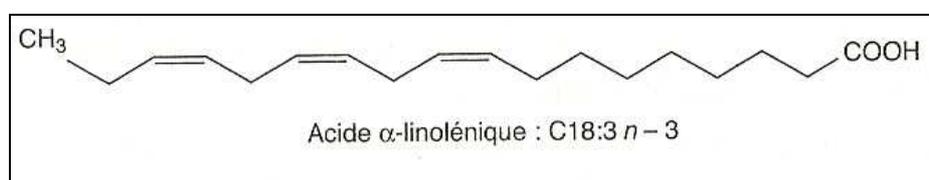


Figure 46: Acide α -linoléique

(d'après CHEVALLIER, 2003).

Les $\omega 3$ ont de nombreux effets bénéfiques bien connus. Ce sont des facteurs de protection cardiovasculaire. Ils sont hypotriglycéridémifiants, ils augmentent le taux d'HDL-cholestérol, et ont une action anti-agrégante plaquettaire. Ils jouent un rôle majeur dans la prévention secondaire des maladies cardiovasculaires. Ils améliorent la fonction contractile du myocarde et ont une action hypotensive chez le sujet hypertendu (CHEVALLIER, 2003). De plus, les $\omega 3$ ont un effet bénéfique sur la sensibilité à l'insuline. Des études menées sur le rat ont montré qu'une alimentation riche en $\omega 3$ diminue l'insulinorésistance (ROSSI, 1998).

Sur le plan nutritionnel, deux AG poly-insaturés ont un rôle très important : l'acide α -linoléique et l'acide linoléique. Ce sont des AG essentiels. Ils entrent dans la constitution des membranes cellulaires. Ils jouent un rôle dans l'hémostase. Comme ils ne peuvent pas être synthétisés par l'organisme, ils doivent impérativement être apportés par l'alimentation. On les retrouve dans les graisses et les huiles végétales (CHEVALLIER, 2003).

A l'état naturel, les AG mono- et poly-insaturés existent sous forme *cis*. Toutefois, par procédé industriel (hydrogénation et chauffage d'huile végétale), la configuration de l'AG peut être modifiée, et changée en forme *trans*. Les AG sous forme *trans* ont tous les inconvénients des AG saturés (insulinorésistance, athérosclérose...). On les retrouve dans toutes les huiles hydrogénées et les margarines. À l'état naturel, ils sont très rares, uniquement présents dans la graisse d'animaux ruminants (CHEVALLIER, 2003).

4.3.1.3 Les protéines

Les protéines sont constituées d'acides aminés. Elles représentent 15% de la masse corporelle totale, et sont en renouvellement constant. Pour cela, un apport régulier en acides aminés est indispensable. Certains sont essentiels. Comme ils ne peuvent pas être fabriqués par l'organisme, ils doivent être apportés par l'alimentation. Ils sont au nombre de huit : l'isoleucine, la leucine, la lysine, la méthionine, la phénylalanine, la thréonine, le tryptophane et la valine. Certaines protéines ne sont pas composées uniquement d'acides aminés, elles ont une partie non protidique : lipide, glucide, acide nucléique, ion,... On parle d'hétéroprotéine. Une lipoprotéine, par exemple, est composée d'une partie lipidique et d'une partie protidique (CHEVALLIER, 2003).

Les sources alimentaires de protéines sont animales ou végétales (Tab. 16).

Les protéines d'origine animale ont une plus grande valeur nutritionnelle. Selon le Collège des Enseignants de Nutrition, « la qualité (ou valeur nutritionnelle) d'une protéine se définit comme l'efficacité avec laquelle cette protéine satisfait au besoin à la fois en azote et en acides aminés ». Le critère de qualité le plus employé est la valeur biologique : c'est le rapport entre la fraction d'azote apporté retenu par l'organisme, et l'azote absorbé par l'intestin. Elle dépend de la structure intrinsèque de la protéine et de la digestibilité des acides aminés. Les protéines végétales (céréales, légumineuses) sont de qualité inférieure aux protéines animales car elles ont une faible densité protéique et une moindre digestibilité. Par ailleurs, elles renferment peu d'acides aminés essentiels. Les protéines animales, présentes dans la viande, les œufs ou le lait, sont facilement digérées. On y trouve l'ensemble des acides aminés indispensables (CHEVALLIER, 2003 ; Collège des Enseignants de Nutrition, 2010).

Tableau 16: Sources alimentaires de protéines

(d'après CHEVALLIER, 2003)

Protéines animales	Protéines végétales
Viande, charcuterie Poisson Œufs Lait, produits laitiers (yaourt, fromage blanc)	Céréales : blé, riz, maïs, seigle Lentilles, haricots blancs, petits pois, pois chiche, fèves Arachide, noix, amande Pommes de terre, betteraves, carottes

La richesse en protéines varie d'un aliment à l'autre. Le pain renferme 2,7% de son poids total en protéines, 18% pour la viande.

On observe également que la plupart des aliments sources de protéines, sont riches en lipides (graisses cachées) ou en glucides. Ils contiennent aussi des fibres qui facilitent le transit intestinal et apportent des vitamines du groupe B.

4.3.1.4 Les micro-nutriments

Les vitamines, minéraux (calcium, sodium, magnésium, potassium, phosphore), les oligo-éléments (fer, zinc, cuivre, manganèse, iode, sélénium, fluor) sont des micro-nutriments. Comparativement aux lipides, protéines et glucides, les besoins journaliers sont moindres, mais leur rôle n'en est pas moins essentiel. Ils participent à de nombreux processus métaboliques, et sont indispensables à la production d'énergie.

Lors de la grossesse, l'apport en micro-nutriments doit être optimal. Il faut éviter les carences en vitamine B9 (acide folique), responsables d'anomalies de fermeture du tube neural dans les premières semaines de grossesse, de prématurité ou de retard de croissance intra-utérin. Idéalement, l'apport en folates doit être suffisant avant le début de la grossesse. On les retrouve dans les légumes à feuilles (épinards, cresson, mâche, laitue, endive...) et dans de nombreux fruits et légumes (haricots verts, petits pois, courgettes, avocat, banane,...). Les apports nutritionnels conseillés sont de 400 µg par jour chez la femme enceinte ou allaitante (300 µg par jour chez l'adulte). Une supplémentation en acide folique (1 comprimé à 0,4 mg par jour) peut être proposée pendant toute la durée de la grossesse (Collège des Enseignants de Nutrition, 2010).

Une carence martiale (déficit en fer) peut avoir des conséquences graves sur le fœtus (retard de croissance) et sur la mère (anémie). Du 4^{ème} au 9^{ème} mois de grossesse, les besoins en fer sont de 25 à 35 mg par jour (CHEVALLIER, 2003 ; Collège des Enseignants de Nutrition, 2010).

4.3.2 Conseils diététiques

4.3.2.1 Les piliers du conseil alimentaire

La prise en charge diététique et nutritionnelle est fondée sur une étroite collaboration entre le diététicien et le patient. Elle doit être centrée sur le patient : ses habitudes alimentaires, son mode de vie, son niveau de connaissance diététique... La première étape est une analyse précise des comportements alimentaires du patient.

Pour cela, il existe un outil très utile : le relevé alimentaire. Bien qu'il soit généralement incomplet ou imprécis, il est souvent d'une aide précieuse. Grâce à lui, le diététicien peut évaluer la répartition des apports énergétiques sur la journée, la structure des repas (diversifiés, plat unique...), le volume alimentaire moyen, les déséquilibres qualitatifs, les modes alimentaires (restaurant, cantine, ...), etc. C'est une base de travail sur laquelle le diététicien s'appuie pour élaborer un conseil personnalisé, adapté et « réaliste ». Il faut tenir compte des habitudes alimentaires, et partir de ces données pour y apporter ensuite quelques modifications si nécessaire. Il est complètement inutile de modifier entièrement les habitudes alimentaires d'un patient (aussi mauvaises soient-elles), car il risque d'abandonner le régime. Les objectifs fixés doivent être réalisables, pour que le régime soit bien suivi, et s'inscrive dans la durée. Le diététicien doit évaluer la motivation du patient et déterminer, en collaboration avec lui, l'ensemble des axes d'effort.

Dans un régime, il est essentiel de ne pas interdire. Il ne faut jamais proscrire tel ou tel aliment ; il naît une frustration chez le patient qui risque de se démotiver. Par exemple, chez les sujets diabétiques, il ne faut pas exclure les pâtisseries, mais limiter leur consommation à une fois par semaine.

4.3.2.2 L'apport calorique

Toute prescription diététique doit définir l'apport calorique. On parle d'apport énergétique total (AET). La majorité de l'énergie fournie par l'alimentation provient des glucides et des lipides (Tab. 17). Les lipides sont les nutriments ayant la plus forte densité énergétique : l'oxydation d'un gramme de lipides libère 9 kcal. Les glucides et les protides ont une densité énergétique plus faible, de 4 kcal/g.

Selon l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES), dans le cadre d'une alimentation équilibrée, les glucides représentent 50 à 55% des AET, les lipides 30 à 35%, les protides 11 à 15%. Dans nos sociétés occidentales, on observe une surconsommation lipidique. Ainsi, les lipides représentent 40 à 45% des AET. Par conséquent, l'apport glucidique est réduit, il ne représente plus que 40-45% des AET.

Tableau 17: Apport calorique des différents nutriments et répartition dans le cadre d'une alimentation équilibrée

(d'après l'ANSES)

	Glucides	Lipides	Protides
Densité énergétique	4 kcal/g	9 kcal/g	4 kcal/g
Ration équilibrée	50-55%	35-40%	11-15%

Chez la femme enceinte diabétique, les apports énergétiques moyens sont de 1800 à 2000 kcal par jour. Chez les femmes ayant un DT2 associé à une surcharge pondérale, il est possible d'envisager une réduction de l'apport calorique à 1600 kcal par jour (GALTIER, 2010). L'essentiel est de trouver un équilibre : il faut subvenir aux besoins maternels et fœtaux, tout en limitant la prise de poids.

4.3.2.3 Répartition des apports

Une fois l'apport calorique défini, on détermine la répartition des apports dans la journée.

Chez les sujets diabétiques, il est recommandé de fractionner l'alimentation afin d'avoir un apport glucidique régulier. Au cours de la journée, les apports énergétiques sont donc répartis en 3 repas principaux et 3 collations. Une collation renferme l'équivalent de 15 g de glucides (Tab. 18). Ce fractionnement permet un meilleur contrôle des glycémies post-prandiales, et réduit le risque d'hypoglycémies à distance des repas. Au moment du coucher, la collation permet de prévenir les hypoglycémies nocturnes (BOIVIN, 2002).

Soulignons l'importance du petit-déjeuner, souvent négligé voire supprimé, par manque de temps ou d'appétit. Ce repas doit pourtant apporter au minimum 20% de la ration glucidique journalière (LANSAC, 1997). Voici un exemple de petit-déjeuner type : café léger ou thé, deux biscottes ou une tranche de pain beurrée, du lait ou un yaourt ou une portion de fromage ou une tranche de jambon. On peut également rajouter un fruit.

La régularisation des apports d'un jour sur l'autre, pour un même repas, est primordiale. C'est la base de l'équilibre alimentaire. Pour les sujets diabétiques, ceci permet de limiter les fluctuations glycémiques post-prandiales. Si l'apport glucidique est régulier d'un jour sur l'autre, le profil glycémique sera similaire et la dose d'insuline à injecter pour couvrir l'hyperglycémie post-prandiale identique. Pour obtenir cette régularisation, le patient doit savoir utiliser des tableaux d'équivalence. Ils permettent de varier l'alimentation tout en maintenant un bon équilibre glycémique. Il existe également des tableaux d'équivalence glucidiques (Annexe 3) et lipidiques (Annexe 4). Par exemple, 150 g de riz cuit apporte la même quantité de glucides que 150 g de semoule cuite ou que 3 pommes de terre de taille moyenne (Tab. 18).

*Tableau 18: Tableau d'équivalences glucidiques
(d'après l'ALFEDIAM)*

<p>50 g de pain = 150 g de féculents cuits soit :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 3 pommes de terre moyennes - 7 cuillères à soupe de riz ou de lentilles - 5 cuillères à soupe de pâtes, de semoule ou haricots secs - 3 cuillères à soupe de purée - 7 à 9 marrons - 15 frites* - ¼ de pizza surgelée* ou 1 pizza individuelle (100 g)* - 1 croque-monsieur* ou 1 hot-dog* 	<p>50 g de pain =</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 croissant* - 1 gaufre nature* - 3 crêpes* - 1 tartelette - 1 éclair* - 1 tranche de cake* - 1 tranche de quatre-quarts*
<p>1 fruit = 15 à 20 g de glucides soit :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 300 g de fraises, de framboises ou de mures - 1 goyave ou 1 papaye - 1/6^{ème} de pastèque ou ½ melon - 1 pomme ou 1 poire ou 1 pêche - 4 abricots - ½ pamplemousse - 1 orange ou 3 mandarines - ¼ ananas, 2 kiwis - 15 cerises ou 15 grains de raisin - ½ banane 	<p>1 collation = 15 à 20 g de glucides soit :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 fruit - 1 compote - 4 fruits secs (abricots, pruneaux) - 30 g de pain ou 2 biscottes (+ 1 noisette de beurre*) - 30 g de céréales dans du lait - 1 yaourt aux fruits - 1 crème dessert - 1 barre de céréales - 2 madeleines* - 4 petits sablés

* Produit riche en lipides.

4.3.2.4 Le choix des aliments

Un repas parfaitement équilibré (à midi ou le soir) doit être composé de 5 catégories d'aliments : un produit féculent, un légume non féculent, un produit protidique (viande, poisson, œuf), un produit laitier et un fruit.

- Prescription glucidique

Contrairement aux idées reçues, le « sucre » n'est pas interdit chez le diabétique ! Et sa consommation n'est en aucun cas limitée. D'un point de vue physiologique, les besoins cellulaires sont les mêmes chez le diabétique et chez l'individu sain. Les glucides doivent être consommés à chaque repas. Instinctivement, les sujets diabétiques réduisent leur ration glucidique. Or, cette restriction expose au phénomène de compensation par les lipides, qui n'est en aucun cas souhaitable.

Il n'y a donc pas lieu de réduire la consommation de glucides, mais il est essentiel de bien les choisir. La prise en charge diététique consiste donc à guider le patient diabétique dans ce choix. Les recommandations classiques sont de limiter les aliments ayant un IG élevé (confiseries, biscuits...) afin d'éviter les hyperglycémies post-prandiales. Il ne faut cependant pas interdire ce type de produit, mais les consommer avec modération. Il faut toutefois garder à l'esprit que l'IG peut être modifié par de nombreux facteurs. Il est utile à titre de valeur indicative, mais il ne doit pas servir d'unique référence.

Dans tous les cas, il faut déculpabiliser le patient et favoriser la diversité alimentaire. La majorité des apports glucidiques doit être apportée par les féculents. Ces derniers ont un bon effet rassasiant et satiétogène. Contrairement aux lipides, ils n'exposent pas à la surconsommation énergétique. Les glucides sont également apportés par le lait, les fruits et les légumes.

De nombreux produits, soi-disant pauvres en glucides fleurissent dans les rayons des supermarchés. Qu'en est-il vraiment ? Les allégations nutritionnelles sont souvent trompeuses :

- les produits « sans sucre » ne renferment pas de sucres, au sens législatif du terme. Mais cela ne veut pas dire qu'il n'y a pas de glucides : on trouve des polyols (glucides hydrogénés) tels que le xylose ou le sorbitol. Ils ont un pouvoir hyperglycémiant quasi nul, mais apportent autant de calories que le saccharose. Ils ne sont pas indiqués dans le cadre d'un régime hypocalorique (COLETTE, 2010).

- les produits « allégés en glucides » contiennent au minimum 30% de glucides en moins que le produit similaire. Mais cela ne signifie pas qu'ils sont peu sucrés. Dans certains produits, comme le chocolat allégé par exemple, l'allègement en sucre est compensé par des lipides : l'apport calorique est augmenté. L'intérêt est nul chez le patient en surpoids.
- les produits « sans sucre ajoutés » sont des produits auxquels il n'a pas été rajouté de sucre pendant le processus de fabrication. Mais ils peuvent renfermer naturellement des sucres (INPES).

Face à toutes ces mentions ou allégations nutritionnelles, la prudence est de mise. Il faut lire attentivement les étiquettes et garder un œil objectif. Tous ces produits ne présentent pas d'intérêt particulier pour le sujet diabétique. (GRIMALDI, 2005)

Les seuls produits potentiellement intéressants sont les édulcorants (cyclamates, saccharine, aspartame, acésulfame, sucralose) qui ont l'avantage de reproduire un goût sucré, tout en limitant l'apport calorique. Comme ils ne contiennent pas de glucides, ils n'ont aucune influence sur la glycémie. Ils sont présents dans les produits « light ».

La saccharine et les cyclamates sont déconseillés pendant la grossesse et l'allaitement. Les autres édulcorants doivent être consommés avec modération. En 2010, une étude danoise a émis l'hypothèse d'un lien entre la consommation de boissons non alcoolisées renfermant des édulcorants artificiels et un risque accru d'accouchement prématuré (HALLDORSSON, 2010). En février 2011, l'Autorité Européenne de sécurité des aliments (EFSA) affirme « *qu'aucune preuve disponible dans l'étude ne permettait d'affirmer qu'il existait un lien de causalité entre la consommation de boissons non alcoolisées contenant des édulcorants artificiels et l'accouchement prématuré* ». Des études supplémentaires sont nécessaires pour confirmer ou infirmer ce lien. Actuellement, des groupes de travail évaluent les bénéfices et les risques nutritionnels des édulcorants (EFSA, 2011).

À l'officine, on peut trouver de nombreux édulcorants de table, tels que SUCRÉDULCOR® (saccharine), SUCRETTES® (saccharine), SUCARYL® (cyclamate + saccharine), etc. Un nouveau produit, AQUALOZ®, à base de sucralose sous forme liquide, est désormais disponible. Deux gouttes ont le même pouvoir sucrant qu'un morceau de sucre de 5 g.

- Prescription lipidique

Les lipides ont un mauvais pouvoir satiétogène et rassasiant. Ils exposent à la surconsommation calorique. Une restriction lipidique est donc primordiale. L'apport lipidique ne doit pas dépasser 35% de la ration calorique.

Il faut réduire les quantités d'huile, beurre ou margarine, et limiter les produits riches en graisses cachées, tels que les fritures, les sauces, la charcuterie, les fromages gras, les pâtisseries... Il faut choisir des lipides de bonne qualité nutritionnelle, à savoir les AG mono- et poly-insaturés. Les produits riches en $\omega 3$ et en $\omega 6$ sont à privilégier. Il faut trouver un bon équilibre et s'orienter vers des aliments qui apportent les éléments essentiels (protéines, fer, calcium...) mais peu de lipides. Afin d'éviter l'ajout de graisses lors de la cuisson, on préférera la cuisson à l'eau, à la vapeur, au four, au gril, en papillote... (GRIMALDI, 2005)

- Prescription protéique

L'apport protéique doit être limité afin de préserver la fonction rénale. On conseille entre 0,8 et 1 g de protéines par kg et par jour. Cette valeur est encore abaissée chez les patients atteints de néphropathie (GIN, 2004). Les protéines doivent tout de même représenter 15% de l'AET.

Chez toute femme enceinte, par principe de précaution, on évite les produits laitiers à base de lait cru, les poissons fumés, et les charcuteries de type rillettes en raison du risque de listériose. Les viandes doivent être bien cuites pour éliminer le risque de toxoplasmose.

Enfin, lors de la grossesse, les besoins en calcium sont accrus (1 à 1,2 g par jour), tout comme les besoins en fer (16 à 18 mg) par jour. Ils sont présents dans la viande, le lait ou les laitages (CHEVALLIER, 2003).

4.4 Activité physique

Dans la mesure du possible, la femme enceinte diabétique doit maintenir une activité physique régulière: marche, natation...

4.5 Surveillance obstétricale et diabétologique

La grossesse diabétique est surveillée conjointement par un diabétologue et par un obstétricien.

4.5.1 Surveillance diabétologique

La surveillance diabétologique est bimensuelle. Le diabétologue réalise un examen clinique complet et vérifie le poids et la pression artérielle au repos. Il recherche des œdèmes, une albuminurie, une infection urinaire. Il dose l'uricémie pour évaluer la fonction rénale. Un dosage de l'HbA₁C est réalisé lors du premier bilan, puis tous les deux mois. Le diabétologue peut également consulter le carnet de surveillance glycémique (LANSAC, 1997).

L'apparition de complications microvasculaires est surveillée au minimum tous les trois mois. En revanche, en cas de complications préexistantes, le suivi est plus rapproché, au minimum une fois par mois. Il comprend un examen ophtalmologique avec réalisation d'un fond d'œil, et une surveillance sur le plan rénal, avec recherche d'une protéinurie et d'une microalbuminurie (GALTIER, 2010).

4.5.2 Surveillance obstétricale

La toute première consultation obstétricale permet d'établir le diagnostic de la grossesse. On date le début de grossesse et on fixe, approximativement, la date d'accouchement. L'examen clinique de la patiente comprend une mesure de la pression artérielle, une pesée, un examen du col de l'utérus, une palpation des seins. On recherche une protéinurie et une glycosurie. Des analyses sanguines sont prescrites : recherche du groupe sanguin, du facteur rhésus, des agglutinines irrégulières (RAI), et réalisation de différentes sérologies : rubéole, toxoplasmose, syphilis et VIH (avec l'accord de la patiente). C'est le bilan de début de grossesse. On questionne également la future maman sur ses antécédents familiaux, médicaux, chirurgicaux, gynécologiques et obstétricaux, pour une prise en charge plus adaptée.

On programme la première échographie, vers 12 SA, qui permettra de dater précisément le début de grossesse. Chez la femme diabétique, le taux d'HbA₁C préconceptionnel permet une évaluation approximative du risque de malformations (GALTIER, 2010).

D'un point de vue administratif, on déclare la grossesse à l'Assurance Maladie et à la Caisse d'Allocations Familiales.

La surveillance obstétricale comprend au moins une consultation par mois en début de grossesse. Par la suite, cette surveillance s'intensifie: la patiente doit être vue tous les 15 jours à partir du 6^{ème} mois, puis toutes les semaines à partir du 8^{ème} mois (JORDAN, 2007).

Elle comprend un examen médical et un examen obstétrical :

- l'examen médical vérifie la pression artérielle (à la recherche d'une HTA maternelle), la prise de poids et l'absence d'infection urinaire par ECBU. Ce dépistage urinaire peut être fait par la patiente elle-même, à l'aide de bandelettes réactives type URITEST®.
- l'examen obstétrical comprend une mesure de la hauteur utérine (Fig. 47) et du périmètre ombilical (à la recherche d'éléments pouvant indiquer une macrosomie fœtale) et d'un toucher vaginal si besoin. On écoute les bruits du cœur fœtaux (ERCF). En surveillant la vitalité fœtale, on réduit le risque de mort fœtale *in utero*. En fin de grossesse, l'enregistrement, réalisé par monitoring, peut se faire en ambulatoire ou à domicile, sur prescription médicale. L'apparition d'un ERCF aréactif ou d'anomalies du rythme impose une hospitalisation en urgence. Les équipes médicales peuvent décider d'une extraction avant terme (LEPERCQ, 2009).

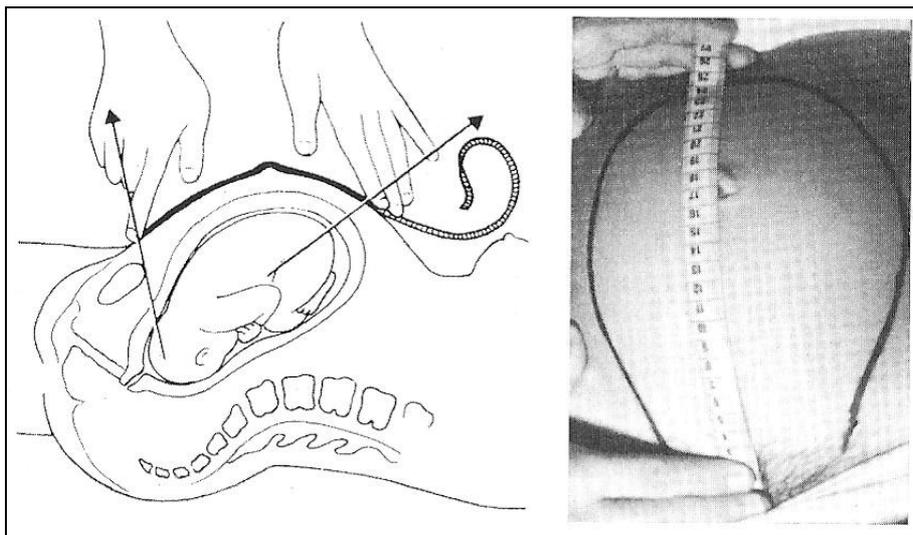


Figure 47: Mesure de la hauteur utérine

(d'après DOYEN, 2010)

L'examen est complété par un interrogatoire sur la symptomatologie de la patiente tant sur le plan médical (signes de prééclampsie, reflux gastro-œsophagien, asthénie,...) qu'obstétrical (mouvements actifs fœtaux, contractions utérines, pertes vaginales...).

À ce suivi obstétrical s'ajoute la surveillance échographique trimestrielle classique:

- La première échographie a lieu entre la 12 et la 14^{ème} SA, elle détermine la date exacte du début de grossesse et son évolution, ainsi que le nombre d'embryons. Elle permet une première étude morphologique. On mesure l'épaisseur de la clarté nucale. Si l'épaisseur est supérieure à 3 mm, il y a un risque augmenté de trisomie 21 (LEPERCQ, 2009).

- Entre 22 et 24 SA, la 2^{ème} échographie permet une étude morphologique complète. On recherche un début de macrosomie (biométrie) et d'éventuelles malformations fœtales. La sensibilité globale de l'examen est de 70%, mais elle diminue fortement (30%) en cas d'obésité. En cas de diabète, on réalise des dopplers utérins qui renseignent sur l'état vasculaire maternel. Ils permettent l'identification de femmes à risque de complications sévères. Chez les femmes ayant une néphropathie pré-existante, on estime le risque de pré-éclampsie et de RCIU. Enfin, on évalue la quantité de liquide amniotique afin de dépister un hydramnios, et on localise le placenta (GALTIER, 2010).

- L'échographie du troisième trimestre a lieu entre 32 et 34 SA. Elle détermine les biométries et évalue le poids fœtal. On examine la position du bébé. Comme un diabète mal équilibré peut favoriser l'apparition de malformations cardiaques, et notamment un épaissement du septum interventriculaire, une échographie cardiaque fœtale est réalisée au cours de la grossesse.

En fin de grossesse, l'équilibre glycémique doit être optimal. En effet, le risque de mort fœtale augmente avec le niveau d'hyperglycémie. Si les objectifs glycémiques ne sont pas atteints, la patiente est hospitalisée dans un centre périnatal adapté afin de normaliser les glycémies (LEPERCQ, 2009).

Autrement, il est possible d'envisager une hospitalisation à domicile, en lien étroit avec un diabétologue. L'HAS a récemment émis une proposition de protocole de suivi en HAD d'un diabète préexistant (Annexe 5). Ce protocole concerne les femmes ayant un mauvais équilibre glycémique (moyenne des glycémies supérieures à 1,50 g/L). Les visites à domicile sont pluri-hebdomadaires ou quotidiennes.

La qualification de la personne réalisant les visites n'est pas précisée dans le protocole. Ce suivi en HAD comprend un interrogatoire sur la présence éventuelle de symptômes anormaux (vomissements, contractions...), un examen clinique, une analyse des glycémies journalières. En cas de fièvre, de vomissements ou de glycémie capillaire supérieure à 2,00 g/L, il faut vérifier la cétonurie à l'aide d'une bandelette urinaire. Le rythme cardiaque fœtal sera enregistré à chaque visite, à partir de la 32^{ème} SA. Si la situation materno-fœtale est jugée sévère, un retour en maternité s'impose.

5. ACCOUCHEMENT

5.1 Menace d'accouchement prématuré

En cas d'hypertension, d'hydramnios ou d'infection urinaire, il y a une forte probabilité de menace d'accouchement prématuré. Elle survient entre la 22^{ème} et la 36^{ème} SA. Il faut alors impérativement inhiber les contractions utérines ; on parle de tocolyse. Dans le cadre de la grossesse diabétique, les principaux tocolytiques utilisés sont les antagonistes calciques (nifédipine ADALATE®) ou les antagonistes compétitifs de l'ocytocine (atosiban TRACTOCILE®). Les antagonistes calciques empêchent la contraction de la fibre musculaire utérine en inhibant l'augmentation de la concentration de calcium intracellulaire. L'atosiban se lie aux récepteurs de l'ocytocine et s'oppose ainsi aux contractions utérines, tout en induisant le repos du muscle utérin (GALTIER, 2010).

Il faut éviter au maximum la tocolyse par β -stimulants (salbutamol SALBUMOL®) car ces molécules augmentent la glycogénolyse et peuvent entraîner une décompensation acido-cétosique rapide. Ces effets indésirables sont majorés en cas d'association avec les corticoïdes. Lors d'un traitement par β -stimulants, les besoins en insuline sont majorés, il faut donc instaurer une insulinothérapie renforcée dans une unité de soins intensifs (HOHLFELD, 2004).

Si la menace d'accouchement prématuré survient avant 32 SA, il y a un risque de détresse respiratoire en raison de l'immaturation pulmonaire. L'administration de corticoïdes par voie intramusculaire (bétaméthasone, dexaméthasone) accélère le phénomène de maturation pulmonaire. Les corticoïdes stimulent la synthèse de surfactant. Ils présentent toutefois l'inconvénient d'être hyperglycémisants. Une insulinothérapie intraveineuse est souvent nécessaire (GALTIER, 2010). La prise en charge se fait dans une maternité de niveau 3.

5.2 Modalités de l'accouchement

Les modalités de l'accouchement dépendent des conditions obstétricales et de la survenue éventuelle de complications (GALTIER, 2010).

Lorsque les conditions optimales sont réunies (pas de complication, objectifs glycémiques atteints), il est possible de mener la grossesse à son terme, soit 38-39 SA. L'accouchement est généralement programmé lorsque la 38^{ème} SA est révolue. Il n'est pas souhaitable de prolonger la grossesse au-delà de cette date, en raison du risque accru de mort *in utero* et de complications obstétricales en cas de macrosomie fœtale. Le déclenchement à 38 SA permet de limiter le risque de macrosomie et de tenter, si possible, un accouchement par voie basse (LEPERCQ, 2005 ; GALTIER, 2010).

Le choix de la voie d'accouchement dépend de différents facteurs obstétricaux : parité, état du col, présence d'un utérus cicatriciel (antécédents de césarienne), examen du bassin, taille estimée du fœtus, présentation de l'enfant, vitalité fœtale.

La pelvimétrie est un examen qui analyse la morphologie du bassin osseux. On mesure les diamètres du bassin, et notamment des parties les plus étroites. Ensuite, on confronte les résultats de la pelvimétrie aux biométries fœtales : cela permet d'apprécier la faisabilité d'un accouchement par voie basse.

Un diagnostic de macrosomie fœtale oriente généralement le choix de la voie d'accouchement vers la voie haute, ou césarienne. En effet, chez le fœtus macrosome, le risque de dystocie des épaules lors de l'accouchement par voie basse est accru. Ainsi, lorsque la macrosomie est majeure, on choisit la césarienne pour éviter ce genre de complications. Chez la femme diabétique, le taux de césarienne est de 60 à 70%, contre 17% dans la population générale. Ce taux englobe les césariennes programmées et les césariennes suite à travail (échec du déclenchement, stagnation, anomalie du rythme cardiaque fœtal).

Toutefois, le diagnostic prénatal de la macrosomie reste difficile. On parle donc généralement de suspicion de macrosomie.

L'échographie, avec la mesure du périmètre abdominal, du diamètre bipariétal et de la longueur du fémur, permet de réaliser une estimation pondérale fœtale (EPF). Mais cette technique n'est pas infaillible. L'erreur moyenne de la technique échographique est de 15%. La mesure de la circonférence abdominale (CA) n'est pas entièrement fiable. On considère que le poids de

naissance est supérieur à 4000 g si la CA est supérieure à 36 cm. Avec ces critères, on observe 20% de faux positifs et 9% de faux négatifs. Autrement dit, 20% des nouveau-nés ne sont pas macrosomes lorsque le test est positif (CA > 36 cm), et 9% sont macrosomes alors que le test était négatif (LEPERCQ, 2005 ; GALTIER, 2010).

L'accouchement est encadré par un protocole anesthésique et diabétologique préétabli (Annexe 6). Afin de prévenir l'hyperglycémie maternelle, principale cause d'hypoglycémie néonatale, l'équilibre glycémique doit être parfait. Une perfusion de glucose et une insulinothérapie intraveineuse à la seringue électrique sont mises en place. Une surveillance glycémique horaire de la glycémie capillaire permet d'adapter les débits (LEPERCQ, 2009). Pendant le travail, les objectifs glycémiques sont compris entre 0,72 et 1,26 g/L (4 et 7 mmol/L) (HOHLFELD, 2004).

6. SUIVI POST-PARTUM

6.1 Prise en charge de la mère

Après la délivrance, les besoins insuliniques chutent brutalement. Il faut prévoir une diminution des posologies d'insuline. Au bout de quelques jours, les posologies correspondent à celles d'avant la grossesse. La surveillance glycémique horaire est poursuivie quelques heures après l'accouchement, jusqu'à la reprise d'une alimentation normale (LEPERCQ, 2009).

L'allaitement maternel est conseillé. Des études épidémiologiques ont révélé que l'allaitement maternel réduisait le risque d'apparition de DT1 chez l'enfant. Chez la femme ayant un DT2, l'allaitement contre-indique la reprise de l'utilisation des ADO (LEPERCQ, 2009).

6.2 Prise en charge du nouveau-né

La principale complication chez le nouveau-né est l'hypoglycémie. Une surveillance de la glycémie capillaire est effectuée à la naissance, une heure après, puis toutes les trois heures environ. Elle varie selon les valeurs glycémiques observées, et selon les hôpitaux (Annexe 7).

En cas de glycémie capillaire inférieure à 0,40 g/L (2,22 mmol/L), une alimentation précoce est conseillée. Puis, on contrôle à nouveau la glycémie. Si l'hypoglycémie persiste, on peut entreprendre un gavage gastrique continu, ou une perfusion de glucose ou de glucagon (LEPERCQ, 2005).

Les autres complications (détresse respiratoire, polyglobulie, hyperbilirubinémie, hypocalcémie) sont dépistées et traitées.

TROISIÈME PARTIE: DIABÈTE GESTATIONNEL

1. DÉFINITION

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), « *le diabète gestationnel est un trouble de la tolérance glucidique conduisant à une hyperglycémie de sévérité variable, débutant ou diagnostiquée pour la première fois pendant la grossesse, quels que soient le traitement nécessaire et l'évolution dans le post-partum* ».

Cette définition inclut deux situations métaboliques bien différentes : le véritable diabète gestationnel qui est une anomalie transitoire de la tolérance au glucose, et les diabètes préexistants à la grossesse, méconnus jusqu'alors et diagnostiqués en début de grossesse. Le véritable diabète gestationnel (DG), se déclare en milieu de grossesse, vers la 24^{ème} semaine d'aménorrhée et disparaît après l'accouchement. Les diabètes préexistants à la grossesse sont généralement des DT2, exceptionnellement des DT1. Ils perdurent après la grossesse (JORDAN, 2007).

Dans ces deux populations, le risque foetal n'est pas le même. En effet, dans les diabètes préexistants, l'anomalie de la tolérance glucidique est présente lors de l'organogénèse : il y a donc un risque tératogène. En revanche, ce risque est nul dans le véritable DG, qui se déclare bien après la période de sensibilité tératogène. Le véritable DG n'est pas une grossesse diabétique (CHEVALIER, 2009).

Le diagnostic différentiel entre ces deux situations métaboliques est difficile. Selon certains auteurs, on peut considérer que tout diabète diagnostiqué avant 20 SA est un diabète préexistant à la grossesse (CHEVALIER, 2009). Si le diagnostic repose sur l'évolution post-partum, il faut attendre la fin de la grossesse pour l'établir avec certitude. On surveille la persistance ou non du trouble de la tolérance glucidique. S'il disparaît, il s'agissait d'un véritable diabète gestationnel (FONTAINE, 2009).

2. ÉPIDÉMIOLOGIE

Comme la définition du diabète gestationnel est ambivalente, les données épidémiologiques divergent. À ce problème de définition s'ajoute l'absence de consensus concernant la stratégie de dépistage et la variabilité des critères diagnostic retenus. Ainsi, les chiffres de la prévalence du DG sont difficilement comparables.

Selon les populations étudiées, la prévalence varie de 0,56 à 15,7% (FONTAINE, 2009). En France, et dans les populations européennes, elle est comprise entre 3 et 6% (CLAY, 2007).

Le diabète gestationnel représente environ 90% des diabètes de la grossesse (JORDAN, 2007).

Les fluctuations de prévalence dans le monde s'expliquent aussi par les variations ethniques et génétiques des populations. Pour un même pays, la fréquence du DG varie selon l'ethnie des patientes (CLAY, 2007). Par exemple, en Australie, la prévalence est de 6,7% toutes ethnies confondues, mais elle est de 3% pour les femmes d'origine caucasienne, 7,3% pour les femmes arabes, 9,6% pour les vietnamiennes, 10,1% pour les aborigènes, 15% pour les chinoises et 16,7% pour celles d'origine indienne (YUE, 1996). L'appartenance ethnique peut donc représenter un facteur de risque de développer un diabète gestationnel.

En 2007, une étude américaine publie une synthèse sur la prévalence du diabète gestationnel dans la population et son évolution dans le temps. Elle est basée sur de multiples études menées ces dix dernières années. Elle apporte deux constats majeurs :

- la prévalence du DG est le reflet de la proportion de sujets DT2 dans la population ;
- cette prévalence est en augmentation quelle que soit la population étudiée (HUNT, 2007).

Chez les populations à faible risque de DT2, comme chez les suédois par exemple, la prévalence du DG est inférieure à 2%. En revanche, chez les populations à haut risque, comme les populations d'origine américaine, hispanique ou asiatique, selon les critères diagnostics employés, la proportion de DG varie de 4,9% à 12, 8% (HUNT, 2007).

Selon le CNGOF, 15% des cas de diabète gestationnel sont des DT2 méconnus.

Ainsi, la prévalence du DT2 et du DG dans la population sont étroitement liées. Et comme le DT2 est une épidémie en plein boom, notamment dans les pays développés, le risque de DG ne cesse d'augmenter.

3. RISQUES POUR L'ENFANT

3.1 Conséquences fœtales et néonatales

Les principales complications du diabète gestationnel sont la macrosomie et ses conséquences obstétricales.

3.1.1 Malformations fœtales

Dans le cas du diabète gestationnel *stricto sensu*, qui survient vers la fin du 2^{ème} trimestre de grossesse, et donc bien après la période de haute sensibilité tératogène, il n'y a pas d'augmentation du risque de malformation fœtale. La glycémie est normale pendant la période d'embryogénèse, le déséquilibre glycémique n'apparaît que bien plus tard. Le risque de malformation est donc identique à celui de la population générale (FONTAINE, 2009).

En revanche, pour les diabètes préexistants, ce taux est mal connu. Il se rapproche de ceux observés dans les cas de DT1, soit entre 4 et 9%.

3.1.2 Mortalité périnatale

La mortalité périnatale peut être due au déséquilibre du diabète ou à un traumatisme obstétrical (FOURNIÉ, 2002).

En 1973, dans une étude prospective, O' Sullivan constatait une augmentation de la mortalité périnatale lorsque la grossesse était compliquée d'un diabète gestationnel, comparativement à un groupe témoin. Le taux était de 6,5%, soit quatre fois plus élevé que dans la population témoin (1,5%) (O'SULLIVAN, 1973).

De nos jours, la fréquence des complications périnatales a très nettement diminué, elle est proche de celle de la population générale. De nombreux facteurs ont participé à cette évolution : les progrès de l'obstétrique et de la néonatalogie, le dépistage de la maladie et la mise en place d'un suivi thérapeutique et d'un traitement. Il est cependant très difficile de connaître l'implication exacte de chaque facteur dans la normalisation du risque. Certains doutent de la réelle influence de la prise en charge thérapeutique sur la diminution de la mortalité périnatale (CHEVALIER, 2009).

3.1.3 Macrosomie fœtale et complications obstétricales

La prévalence de la macrosomie fœtale est de 15 à 30% chez les femmes ayant un DG, contre 10% dans la population générale. La macrosomie est asymétrique et prédomine à la partie haute du corps. L'hyperglycémie maternelle semble être la principale cause de la macrosomie chez le nouveau-né, mais, bien souvent, d'autres facteurs tels que l'obésité ou la surcharge pondérale maternelle et la prise de poids excessive pendant la grossesse y sont associés. Ces derniers pourraient jouer un rôle plus important dans la survenue d'une macrosomie, que le niveau glycémique en lui-même (CHEVALIER, 2009; HAS, 2005).

Selon l'HAS, entre 4 et 11% des macrosomies entraînent des complications obstétricales : césarienne, dystocie des épaules ou lésions du plexus brachial. Le risque est proportionnel au poids de naissance. Cependant, ces traumatismes restent rares.

Dans la population générale, la dystocie des épaules touche 0,2 à 2,8% des naissances. Ce chiffre est plus élevé chez les patientes ayant un DG, il peut atteindre 3 à 9%.

Certaines études se sont penchées sur l'évolution du risque de dystocie des épaules en fonction de la présence ou non d'un diabète maternel. On constate que, pour un même poids fœtal, le risque de dystocie est plus élevé chez les nouveau-nés de mère diabétique (Fig. 48). En moyenne, en présence d'un diabète maternel, le risque est deux à trois fois plus élevé que dans la population générale (ROUSE, 1996).

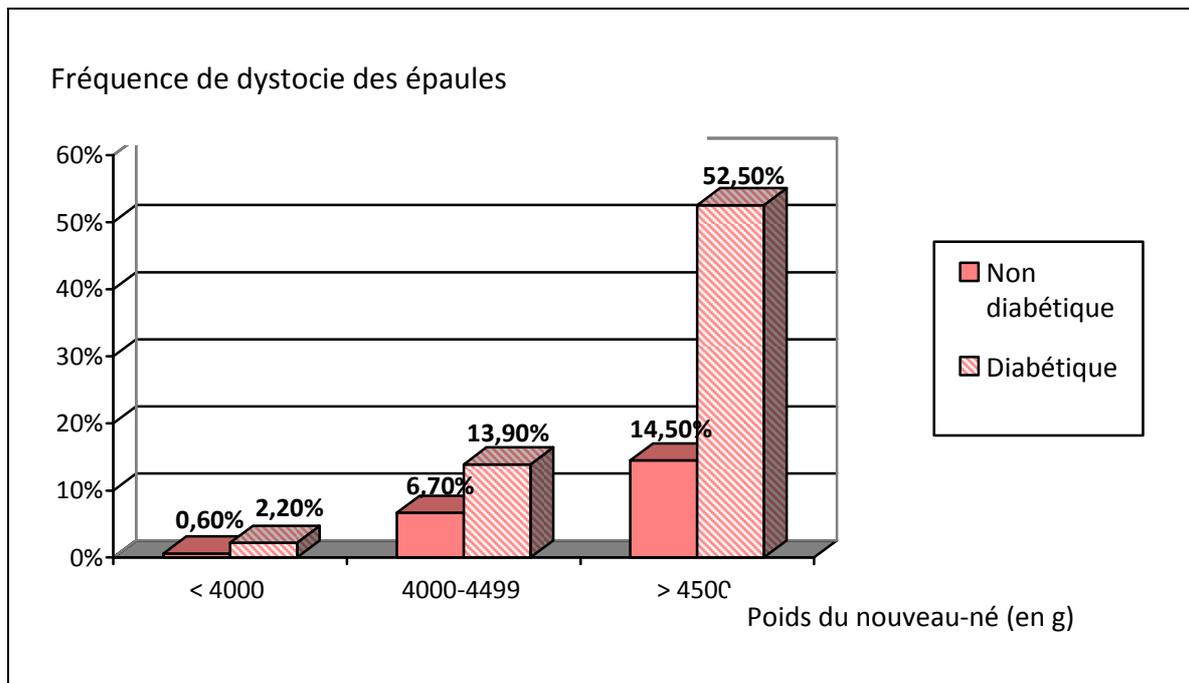


Figure 48: Fréquence de la dystocie des épaules en fonction du poids de nouveau-né (d'après ROUSE, 1996)

Par ailleurs, le risque de dystocie est corrélé au poids fœtal. Plus le poids du nouveau-né est élevé, plus le risque augmente. En cas de diabète gestationnel, lorsque le poids fœtal est supérieur à 4000 g, la fréquence est comprise entre 14 et 25%. Elle avoisine les 50% lorsque ce poids dépasse 4500 g (CLAY, 2007).

La dystocie des épaules peut conduire à une lésion du plexus brachial. Ce type de lésion est généralement transitoire, quelquefois permanente (6,7% des cas). Les autres traumatismes liés à la dystocie des épaules sont les fractures de la clavicule ou de l'humérus. Ils sont sans gravité : la guérison est complète et sans séquelles. Pour la mère, la dystocie des épaules peut représenter un risque de lésion périnéale majeure (FOURNIÉ, 2002).

Afin de limiter le risque de complications obstétricales liées à la macrosomie, il existe deux options : pratiquer une césarienne pour les enfants de plus de 4500 g, ou déclencher l'accouchement avant que l'enfant macrosome n'atteigne ce poids. Toutefois, la décision est prise en fonction d'un faisceau d'éléments maternels et fœtaux.

Il faut tout d'abord évaluer la macrosomie. Le premier problème est celui de l'absence de consensus sur la définition exacte de la macrosomie. Un enfant peut être défini comme macrosome pour un poids égal ou supérieur à 4000, 4250 ou 4500 g, ou pour un poids supérieur au 90^{ème} percentile des courbes

de référence. Ainsi, les valeurs permettant de définir la macrosomie diffèrent selon la définition adoptée.

Deuxièmement, les différentes techniques de dépistage sont assez peu sensibles et spécifiques. Il existe un risque d'erreur. Les avis divergent sur la méthode à utiliser. La principale méthode est l'échographie. Elle permet de mesurer différents paramètres du fœtus, et d'estimer ainsi le poids fœtal. Mais, là encore, les paramètres les plus appropriés à étudier sont source de débat. Certains utilisent des formules, basées sur la circonférence abdominale et la longueur du fémur du fœtus ; elles ont une sensibilité de 60% et une spécificité de 80%. Certains se basent uniquement sur la mesure de la circonférence abdominale, ce qui semble donner des résultats similaires à ceux obtenus avec les formules. D'autres ont tenté d'élaborer des index de macrosomie. C'est une analyse du caractère asymétrique de la macrosomie due au diabète, fondée sur la différence entre la mesure de la circonférence abdominale et le diamètre bipariétal. Plus la différence est importante, plus le risque de macrosomie est grand (FOURNIÉ, 2002).

Des techniques permettant d'affiner le dépistage de la macrosomie ont été proposées : la mesure de l'épaisseur des tissus mous, une évaluation volumétrique ou encore une étude de la dynamique de croissance. La mesure de l'épaisseur des tissus mous évalue l'excès de tissus insulinosensibles au niveau des parties molles du bras, de la joue ou du tissu graisseux péri-abdominal, mais ne semble pas apporter de précision supplémentaire. L'évaluation volumétrique du fœtus par échographie tridimensionnelle a été proposée. Enfin, l'étude de courbes de croissance pourrait être intéressante : un accroissement égal ou supérieur à 1,2 cm correspondrait à un risque important de macrosomie. Cette technique aurait une bonne sensibilité (84%) et une bonne spécificité (85%) (FOURNIÉ, 2002).

Enfin, les données cliniques telles que l'évaluation du contenu utérin et la mesure de la hauteur utérine permettent d'évaluer le risque de macrosomie.

Il est donc difficile de déterminer, de manière certaine, si un enfant est macrosome ou pas, ce qui complique grandement le choix des obstétriciens quant à la date et à la voie d'accouchement.

La meilleure prévention de la macrosomie reste un bon équilibre glycémique maternel pendant la grossesse.

3.1.4 Conséquences néonatales

Le risque de prématurité est lié aux complications maternelles. Il varie de 4,2 à 15% des naissances. Il augmente le risque de détresse respiratoire et de troubles métaboliques (FONTAINE, 2009).

Les complications métaboliques du nouveau-né sont les mêmes que celles décrites chez l'enfant de mère diabétique, à savoir l'hypoglycémie, l'hypocalcémie, la polyglobulie et l'hyperbilirubinémie. Elles sont la conséquence de l'hyperinsulinisme fœtal.

En cas de diabète gestationnel, le risque de détresse respiratoire, du à une diminution de la synthèse des protéines du surfactant, survient chez 5,6% des nouveau-nés, contre 2,2% dans la population générale. Elle impose un transfert de l'enfant dans un service de réanimation (CLAY, 2007).

- L'étude HAPO : quelle relation entre hyperglycémie maternelle et risque de complications fœto-maternelles ?

Le but de l'étude HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes), était d'établir un lien entre l'hyperglycémie maternelle et les complications maternofœtales observées dans le diabète gestationnel.

C'est une étude multicentrique et internationale, menée dans 9 pays différents entre les années 2000 et 2006. L'échantillon initial est composé de 25 505 femmes enceintes, soumises à une HGPO de 75 g de glucose entre 24 et 32 semaines de grossesse. On mesure la glycémie à jeun (GAJ), puis 1 heure (G_{1h}) et 2 heures (G_{2h}) après la charge en glucose. Les patientes ayant des glycémies trop basses ($< 0,45$ g/L) ou trop élevées ($GAJ > 1,05$ g/L et $G_{2h} > 2$ g/L) sont exclues de l'étude. Pour ces dernières, le diagnostic est orienté vers un diabète préexistant. C'est une étude en double-aveugle : ni le personnel soignant ni les patientes ne connaissent les résultats des tests, afin de ne pas influencer la prise en charge.

Les complications majeures étudiées sont :

- un poids de naissance supérieur au 90^{ème} percentile par rapport à l'âge gestationnel (macrosomie) ;
- une césarienne ;
- une hypoglycémie néonatale ;
- un dosage du peptide C au cordon ombilical supérieur au 90^{ème} percentile (hyperinsulinisme fœtal).

Les complications périnatales analysées sont :

- une prématurité (avant 37 SG) ;
- une dystocie des épaules ou tout autre traumatisme obstétrical ;
- la nécessité de soins intensifs néonataux ;
- une hyperbilirubinémie ;
- une pré-éclampsie.

L'évolution de la fréquence de chaque complication est étudiée selon les valeurs glycémiques maternelles à jeun, une heure et deux heures après la charge de glucose, qui sont classées en sept catégories (Tab. 19). Chaque catégorie correspond à une « fourchette » de valeurs glycémiques. Par exemple, si la glycémie à jeun est de 4,3 mmol/L, elle sera classée dans la catégorie 2.

Tableau 19: Catégories de glycémie maternelle dans l'étude HAPO

(d'après The HAPO Study Cooperative Research Group, 2008)

Catégorie	GAJ (en mmol/L)	G _{1h}	G _{2h}
1	< 4,2	< 5,8	< 5
2	4,2 - 4,4	5,9 - 7,3	5,1 - 6
3	4,5 - 4,7	7,4 - 8,6	6,1 - 6,9
4	4,8 - 4,9	8,7 - 9,5	7 - 7,7
5	5 - 5,2	9,6 - 10,7	7,8 - 8,7
6	5,3 - 5,5	10,8 - 11,7	8,8 - 9,8
7	> 5,6	> 11,8	> 9,9

Les 4 graphiques (Fig. 49) reflètent l'évolution de la macrosomie (A), du taux de césariennes (B), d'hypoglycémie néonatale (C) et d'hyperinsulinisme fœtal (D) en fonction de la glycémie maternelle.

En abscisse, les 7 catégories de glycémies maternelles. En ordonnée, la fréquence de chaque complication. Chaque graphique est composé de trois courbes, représentant la fréquence d'une complication donnée en fonction de la glycémie à jeun (en bleu), une heure (en jaune) ou deux heures (en rouge) après la charge de glucose.

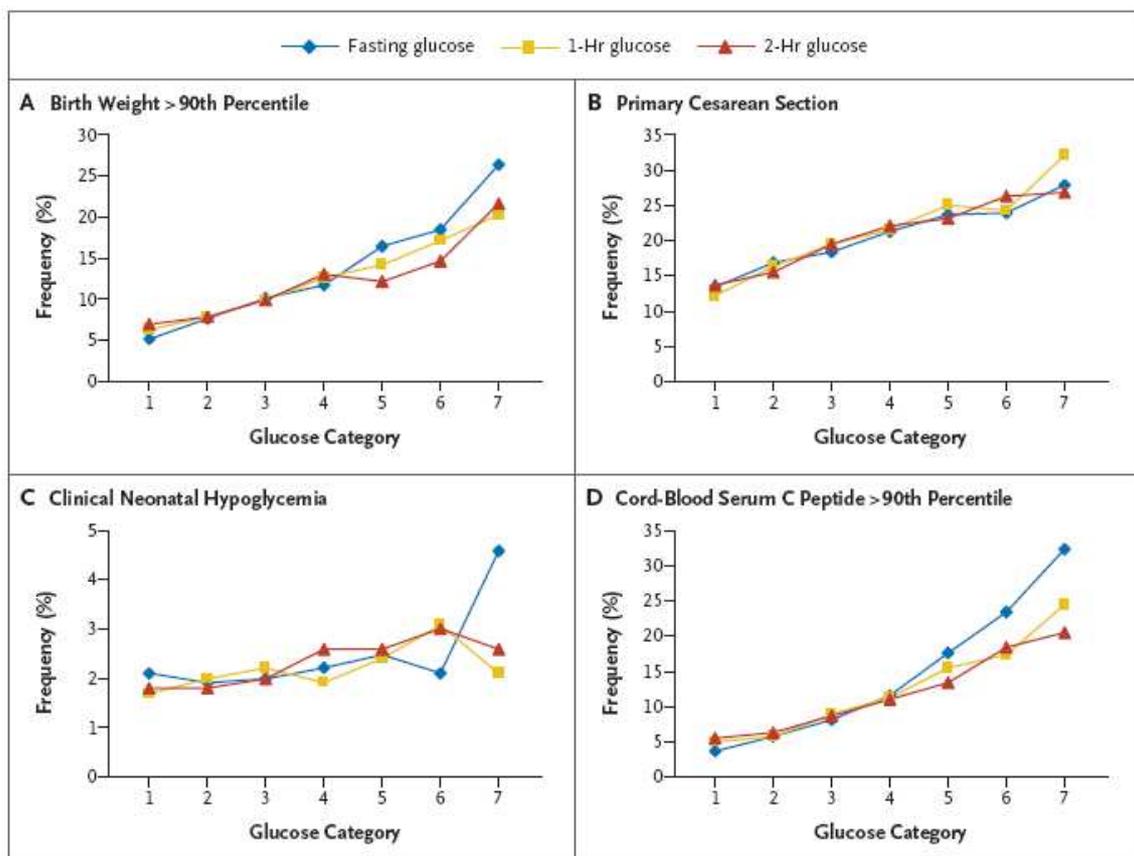


Figure 49: Taux de complications maternofoetales en fonction de la glycémie maternelle

(d'après The HAPO Study Cooperative Research Group, 2008)

La fréquence des complications s'élève de façon continue avec la glycémie maternelle. Plus les glycémies maternelles augmentent, plus le risque de complications périnatales est élevé. Le risque s'élève aussi bien pour la glycémie à jeun, que la G_{1h} ou la G_{2h} .

Quand on passe de la valeur de la glycémie à jeun la plus faible à la valeur la plus haute, autrement dit de la catégorie 1 à la catégorie 7:

- le taux de macrosomie est presque multiplié par 5 (26,3% contre 5,3%) ;
- le taux de césariennes est multiplié par 2 (27,9% contre 13,3%) ;
- le taux d'hypoglycémie néonatale par 2 (4,6% contre 2,1%) ;
- le risque d'hyperinsulinisme foetal par 8 (32,4% contre 3,7%).

L'association entre la glycémie maternelle et les complications du diabète gestationnel est évaluée à l'aide d'un indice statistique : l'odds ratio (OR). Il mesure ici la force de l'association entre la glycémie maternelle et la survenue de la complication (Tab. 20). Il compare la fréquence des complications pour deux valeurs différentes de la glycémie. La différence entre ces deux valeurs glycémiques est appelée dérivation standard (DS). Ici, l'odds ratio est calculé pour une augmentation de la glycémie d'une dérivation standard, ce qui correspond à une augmentation de la glycémie de 0,4 mmol/L pour la GAJ, de 1,7 mmol/L pour la G_{1h}, et de 1,3 mmol/L pour la G_{2h}.

Si l'odds ratio est proche de 1, l'association est nulle : il n'y a pas de lien entre la glycémie maternelle et le risque de complications. S'il est supérieur à 1, il y a un lien entre les deux : lorsque la glycémie s'élève, le nombre de complications maternofoetales augmente.

Tableau 20: Odds Ratios de l'association entre la glycémie maternelle et les complications maternofoetales du diabète gestationnel

(d'après The HAPO Study Cooperative Research Group, 2008).

	GAJ	G_{1h}	G_{2h}
Poids de naissance > 90 ^{ème} percentile	1.08	1.46	1.38
Taux de césarienne	1.11	1.10	1.08
Hypoglycémie néonatale	1.08	1.13	1.10
Hyperinsulinisme fœtal	1.55	1.46	1.37
Prématurité	1.05	1.18	1.16
Dystocie des épaules	1.18	1.23	1.22
Suivi néonatal intensif	0.99	1.07	1.09
Hyperbilirubinémie	1.00	1.11	1.08
Prééclampsie	1.21	1.28	1.28

Pour presque toutes les complications maternofoetales, l'odds ratio est supérieur à 1, ce qui signifie que la glycémie maternelle influence le risque de complications.

Le risque d'hyperinsulinisme fœtal est 1,55 fois plus important lorsque la glycémie à jeun augmente d'une dérivation standard. Il y a donc une association significative entre l'hyperglycémie maternelle et l'hyperinsulinisme fœtal. Le lien avec l'hypoglycémie néonatale et l'hyperbilirubinémie est moins prononcé.

Il existe une corrélation entre l'hyperglycémie maternelle d'une part, et le risque de macrosomie (OR entre 1,08 et 1,46), de césarienne (OR entre 1,08 et 1,11), ou de dystocie des épaules d'autre part (OR entre 1,18 et 1,23).

En conclusion, l'étude HAPO établit un lien fort entre la glycémie maternelle et le risque de complications maternofoetales. Cette relation est linéaire.

Cependant, on remarque que les différentes courbes ne présentent pas de point d'inflexion ; il existe un continuum entre la glycémie et le risque de complications. Il n'y a pas de seuil discriminant entre la « normalité » et la « pathologie ». Il sera donc difficile de déterminer un seuil d'intervention : comment choisir à partir de quel niveau glycémique traiter la patiente ?

Par ailleurs, les complications du DG apparaissent pour des valeurs glycémiques faibles (<0,95 g/L), inférieures à celles habituellement considérées comme normales chez la femme enceinte. Ceci laisse à penser que les objectifs glycémiques proposés dans la prise en charge diabétologique du DG seront bas.

3.2 Le devenir pédiatrique et les conséquences à long terme

3.2.1 Développement d'une obésité

Les enfants nés de mère présentant un diabète gestationnel ont un plus grand risque de développer une surcharge pondérale ou une obésité dans l'enfance ou dans l'adolescence.

Des études menées sur des rats ont montré l'influence de l'environnement utérin sur le développement d'une obésité chez la descendance. Lorsque la mère présente une hyperglycémie et un hyperinsulinisme pendant la grossesse, ses enfants deviennent systématiquement obèses et hyperinsulinémiques, malgré une alimentation normale. Il y a donc une relation entre l'hyperglycémie maternelle et l'apparition d'une surcharge pondérale chez l'enfant (VAMBERGUE, 2002).

En 1996, l'étude Diagest entreprend un dépistage systématique du diabète gestationnel dans la région Nord de la France. La population étudiée est composée de 466 femmes ayant un DG, 322 ayant une hyperglycémie modérée de la grossesse (HMG), et 221 témoins.

L'étude Diagest 2 est une étude prospective dont le but est d'étudier le risque d'obésité chez les enfants nés de ces femmes. Elle est basée sur une étude anthropométrique (indice de masse corporelle, périmètre ombilical, mesure des plis) et clinique (pathologies, pression artérielle) chez l'enfant âgé de 11 ans. Parmi les 515 enfants ayant participé à cette étude, 49,9% sont nés de mère ayant eu un DG, 29,1% de une mère ayant eu une HMG, 21% de mères témoins.

Dans l'échantillon, près d'un enfant sur quatre est en surpoids (22,8%), et près d'un enfant sur douze est obèse (8,2%). Le taux de masse grasse est significativement plus élevé chez les enfants nés de mère ayant eu des troubles de la tolérance glucidique pendant la grossesse que dans la population générale (25,7% dans le groupe DG contre 23,7% dans le groupe témoin).

L'étude Diagest 2 a également permis de comparer le devenir anthropométrique dans deux populations différentes : les enfants nés macrosomes et les enfants nés non macrosomes. Dans le premier groupe, on observe une augmentation significative de l'indice de masse corporelle, du taux d'obésité, du périmètre ombilical et du taux de masse grasse. La macrosomie expose donc à un plus grand risque de surcharge pondérale ou d'obésité.

Par ailleurs, lorsque la mère présente un DG ou une HMG, la macrosomie est associée à une augmentation significative du périmètre ombilical et de l'indice de masse corporelle. Cette corrélation n'est pas retrouvée dans la population témoin. La présence ou non d'un diabète influence donc le devenir anthropométrique d'un enfant né macrosome.

En conclusion, l'étude Diagest 2 montre que les anomalies de la tolérance glucidique chez la femme enceinte (DG ou HMG) ont des conséquences à long terme sur leurs enfants : ils sont plus à risque de développer une surcharge pondérale ou une obésité. Le risque est particulièrement élevé pour les enfants nés macrosomes (SCHALLER, 2009).

Dans les populations caucasiennes, en cas de macrosomie, 42% des enfants sont obèses à l'âge de 7 ans : le risque est 6 fois plus élevé que chez les enfants ayant un poids de naissance normal (VAMBERGUE, 2002).

3.2.2 Développement d'un diabète

Comme l'obésité est un facteur de risque de diabète de type 2, on peut supposer que l'incidence du DT2 chez les enfants nés de mère ayant eu un diabète gestationnel est accrue.

Chez l'animal, des études ont montré l'influence du milieu intra-utérin sur la prédisposition de la descendance à développer une intolérance au glucose ou un diabète. Lorsqu'on provoque une hyperglycémie chez le rat pendant la dernière semaine de gestation, des modifications du développement et du métabolisme surviennent chez le fœtus. Les conséquences sont également visibles à long terme : l'équilibre glycémique est perturbé chez la 2^{ème} et la 3^{ème} génération. Ainsi, une hyperglycémie chronique pendant la grossesse peut avoir des conséquences néfastes sur plusieurs générations, lesquelles présentent un risque accru d'anomalies de l'insulinosécrétion et de diabète (VAN ASSCHE, 1998).

Ainsi, en cas de diabète gestationnel, la survenue d'un DT2 chez l'enfant semble plus fréquente et plus précoce. Mais les données bibliographiques sur ce sujet sont encore peu nombreuses

Une attention toute particulière doit être portée aux enfants nés de mère ayant eu un diabète gestationnel, tant au niveau de la croissance que de la tolérance glucidique (VAMBERGUE, 2002).

3.2.3 Développement intellectuel et neurologique

Actuellement, aucun lien n'a été établi entre l'équilibre glycémique maternel et le retentissement intellectuel voire neurologique chez l'enfant né de mère diabétique (FONTAINE, 2009).

4. RISQUES POUR LA MÈRE

4.1 Risques à court terme

Pour la mère, les deux complications les plus fréquemment rencontrées dans le diabète gestationnel sont l'hypertension artérielle et la césarienne.

En cas de diabète gestationnel, il y a un risque accru d'hypertension gravidique et de prééclampsie. L'hypertension artérielle gravidique survient après la 20^{ème} semaine de grossesse chez les femmes préalablement normotendues et primigestes (FONTAINE, 2009).

Selon une étude américaine rétrospective, le risque est deux fois plus élevé en cas de diabète gestationnel (Fig. 50). Il est de 7,30% pour l'HTA gravidique et de 8% pour la prééclampsie (contre 3,30% et 3,90% dans le groupe témoin).

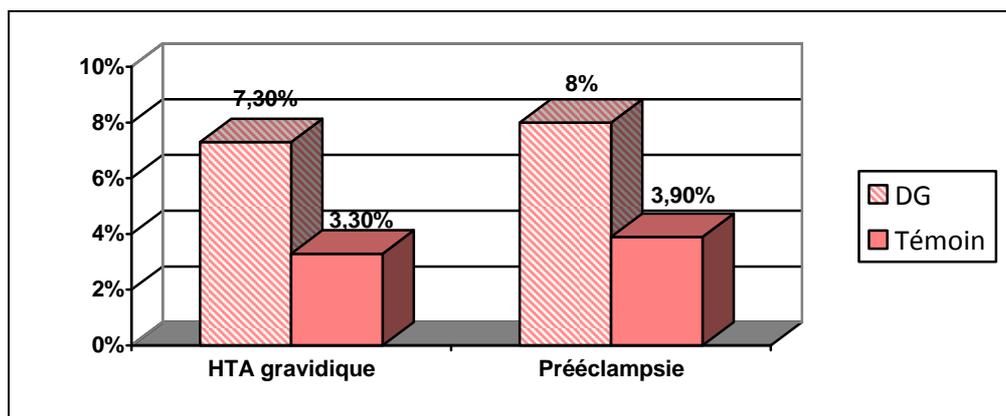


Figure 50: Risque d'hypertension gravidique et de prééclampsie associé au diabète gestationnel

(d'après GOLDMAN, 1991)

Comme nous l'avons vu dans l'étude HAPO, il existe une forte corrélation entre l'hyperglycémie maternelle et le risque de prééclampsie (odds ratio = 1,21 pour la GAJ et 1,28 pour la G_{1h} et G_{2h}).

Cependant, d'autres facteurs peuvent participer à l'augmentation du risque hypertensif : l'élévation de l'indice de masse corporelle (IMC) et l'âge des patientes. Il n'est pas rare de les retrouver associés à un contexte de diabète gestationnel, ce qui crée un terrain très propice à la survenue d'une hypertension. L'association d'une surcharge pondérale ou d'une obésité à un

diabète gestationnel augmente le risque de prééclampsie, comparativement aux femmes ayant un IMC normal (CNGOF, 2010).

Toutefois, il est difficile de connaître la responsabilité propre de chaque facteur dans l'augmentation du risque de prééclampsie. Selon l'HAS, « *les effets de l'âge et de l'IMC sont probablement plus importants que le niveau de glycémie maternelle sur le niveau de la pression artérielle au cours de la grossesse* » (HAS, 2005).

La prééclampsie est un facteur de souffrance fœtale chronique et d'hypoxie. Elle peut être responsable d'un retard de croissance intra-utérin (FOURNIÉ, 2002).

4.2 Risques à long terme

4.2.1 Diabète

À long terme, les femmes ayant eu un diabète gestationnel présentent un risque important de développer un diabète ou une intolérance au glucose. Le risque de DT2 est particulièrement élevé.

D'après la 5^{ème} conférence internationale sur le diabète gestationnel, 35 à 60% des femmes développent un DT2 dans les dix années qui suivent une grossesse compliquée d'un diabète gestationnel. Cette fréquence est particulièrement importante : elle est le reflet de la situation dans la population américaine, largement touchée par l'obésité, et à fort risque de DT2 (METZGER, 2007).

Selon une étude menée chez 788 femmes caucasiennes, 3 à 6 mois après l'accouchement, une femme sur quatre présente une anomalie de la tolérance glucidique après un diabète gestationnel (PALLARDO, 1999). Parmi elles :

- 5,4% ont un diabète ;
- 5,8% une hyperglycémie à jeun ;
- 10,4% une intolérance au glucose ;
- 3,7% une hyperglycémie à jeun associée à une intolérance au glucose.

Une seconde étude, toujours dans une population caucasienne, a été réalisée sur une période beaucoup plus longue, entre 2 et 11 ans après l'accouchement, afin d'avoir le recul suffisant (DAMM, 1992). L'échantillon est composé de 241 femmes ayant été traitées par diététique seule pendant la

grossesse. Seules les formes les moins graves de diabète gestationnel ont donc été étudiées. On constate que, 2 à 11 ans après la grossesse, 34% des femmes ont un trouble de la tolérance glucidique (Fig. 51). Parmi elles :

- 3,4% ont un DT1 ;
- 13,4% un DT2 ;
- 17% une intolérance au glucose.

La fréquence d'apparition d'un diabète ou d'une intolérance au glucose est plus importante que dans l'étude précédente (34% > 25,3%), ce qui laisse à penser que le risque augmente avec le temps.

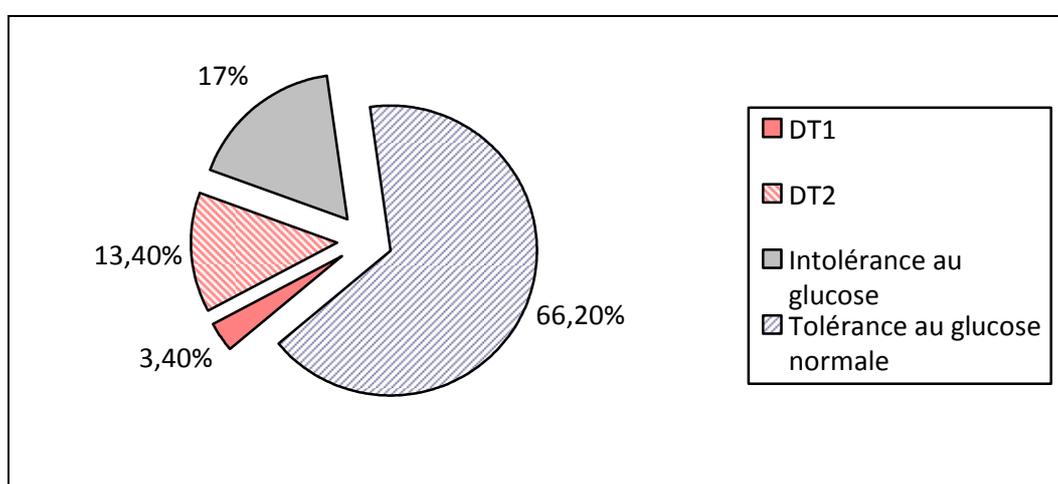


Figure 51: Devenir métabolique des femmes ayant eu un diabète gestationnel

(d'après DAMM, 1992)

Selon les auteurs, le risque pour la mère de développer un diabète à long terme est compris entre 3 et 65%. Ces chiffres varient selon les populations étudiées, la durée de suivi en post-partum, les critères diagnostiques du diabète gestationnel et du diabète utilisés : ils sont donc difficilement comparables. Le traitement et le statut métabolique de la mère pendant la grossesse ne sont pas toujours connus.

Toutefois, toutes les études sont unanimes et confirment l'existence d'une prédisposition au diabète chez les femmes ayant eu un diabète gestationnel. Selon le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF), le risque ultérieur de DT2 est multiplié par 7. Comme nous l'avons vu précédemment le risque de diabète augmente avec le temps. Une étude menée chez des femmes hispaniques, 5 ans après l'accouchement, rapporte un taux de progression du diabète de 10% par an (KJOS, 1995).

D'après le CNGOF, le risque de DT1 ne semble pas augmenter après un diabète gestationnel.

Le dépistage du diabète gestationnel permet donc d'identifier une population à risque de développer un DT2, à laquelle il faudra accorder un suivi particulier dans les années suivant la grossesse. L'étude des facteurs prédictifs de l'apparition d'un diabète permet de cibler les femmes les plus à risque.

Le CNGOF identifie quatre facteurs prédictifs principaux :

- une surcharge pondérale ;
- un diagnostic précoce du diabète gestationnel, avant 24 SA ;
- des glycémies élevées lors de l'HGPO réalisée pour le diagnostic du DG ;
- la nécessité d'une insulinothérapie pendant la grossesse.

On constate que le risque ultérieur de DT2 est directement lié à la gravité du diabète gestationnel.

La précocité du diagnostic du diabète gestationnel est une forte valeur prédictive. Le risque est de 21,4% lorsque le diagnostic est posé avant 19,1 SA. Plus il est tardif, plus le risque est faible : il est de 8,7% après 31 SA (SCHAEFER-GRAF, 2002).

Par ailleurs, plus les glycémies sont élevées lors de l'HGPO diagnostique, plus le risque de DT2 est important. Par exemple, lorsque la GAJ est supérieure ou égale à 0,95 g/L, le risque est de 0,5%. Il s'élève à 36,7% lorsque la GAJ est supérieure à 1,21 g/L (SCHAEFER-GRAF, 2002). Pour l'HAS, le principal facteur prédictif est l'accroissement de la glycémie à jeun pendant la grossesse.

De plus, certaines études affirment que la persistance d'un trouble de la tolérance glucidique en post-partum est un facteur prédictif majeur (DAMM, 1992).

Tous les facteurs prédictifs énoncés par le CNGOF sont facilement identifiables pendant la grossesse. Les femmes les plus à risque de développer un diabète sont donc connues : elles doivent être informées du risque ultérieur de diabète et bénéficier d'un programme de prévention et d'un suivi métabolique régulier (VAMBERGUE, 2002). Cependant, la sensibilisation de ces femmes semble actuellement insuffisante.

Entre 2005 et 2006, une équipe d'endocrinologues du CHU de Brest a étudié la perception du risque de devenir diabétique chez 131 femmes ayant eu un diabète gestationnel. Parmi elles, 58% s'estimaient à haut risque de devenir

diabétique, mais seulement 46% des femmes avaient modifié leur alimentation, et 40% leur activité physique après la grossesse. Il n'y avait pas de changement significatif des mesures hygiéno-diététique en présence de facteurs de risque tels que des antécédents familiaux de diabète, un IMC important avant la grossesse ou une prise de poids importante pendant la grossesse (GUEYDON, 2009).

Pour les femmes ayant eu un diabète gestationnel, la sensibilisation au risque ultérieur de développer un diabète doit être renforcée, et un programme spécifique de prévention doit être envisagé afin de réduire ce risque.

4.2.2 HTA et risques cardiovasculaires

Une grande partie des femmes ayant un DG partagent de nombreuses caractéristiques avec les patients ayant un syndrome métabolique (intolérance au glucose, insulino-résistance, obésité, taux de triglycérides élevé, taux de HDL-cholestérol faible). On retrouve également des marqueurs de l'inflammation (CRP et IL-6) communs aux deux pathologies. On pense actuellement que les femmes ayant un diabète gestationnel peuvent présenter une dysfonction endothéliale de courte durée en fin de grossesse, qui se traduit par une hypertension transitoire. À plus long terme, cette dysfonction peut être associée à un risque accru d'hypertension chronique et de maladies cardiovasculaires. L'insulino-résistance pourrait être impliquée dans ce phénomène d'hypertension transitoire. Elle serait responsable d'une inflammation chronique, responsable d'une détérioration de la réactivité vasculaire et de l'athérogénèse. Ceci participe à l'installation d'une hypertension et de maladies cardiovasculaires (METZGER, 2007).

Le risque d'apparition d'une HTA à long terme serait deux fois plus élevé chez les femmes ayant eu un diabète gestationnel. Toutefois, comme l'hyperinsulinisme et l'insulino-résistance sont associés à un risque élevé d'HTA chronique, l'augmentation du risque semble plutôt être le fait du terrain sur lequel se développe le diabète gestationnel, que le fait du diabète gestationnel en lui-même (CLAY, 2007).

Selon le CNGOF, le risque de survenue d'un syndrome métabolique est multiplié par 2 à 5, le risque de pathologies vasculaires par 1,7 environ.

4.2.3 Grossesses ultérieures

Lors des grossesses ultérieures, le diabète gestationnel risque de récidiver. La fréquence est comprise entre 30 à 84%. Elle est plus élevée chez les femmes non caucasiennes et chez celles ayant eu recours à une insulinothérapie lors de la grossesse précédente (VERIER-MINE, 2010).

Le taux de récurrence a été étudié chez 76 femmes ayant eu un diabète gestationnel : 25 femmes ont développé de nouveau un diabète gestationnel lors de la grossesse suivante (BACHAOUI-BOUSAHBA, 2007). Le taux de récurrence est donc de 32,89% dans cet échantillon.

Le diabète gestationnel s'est installé :

- dès de le début de la grossesse dans 44% des cas ;
- au 2^{ème} trimestre dans 36% des cas ;
- au 3^{ème} trimestre dans 20% des cas.

On constate donc que l'apparition du DG est beaucoup plus précoce lors des grossesses ultérieures. Par conséquent, le DG doit être dépisté dès le début de la grossesse, puis au 2^{ème} et au 3^{ème} trimestre en cas de résultat négatif.

Cette étude a permis d'identifier des facteurs prédictifs de la récurrence d'un diabète gestationnel. Ainsi, un âge maternel supérieur à 30 ans, une obésité ou la nécessité d'une insulinothérapie lors de la première grossesse compliquée d'un DG semblent être de bons facteurs prédictifs (BACHAOUI-BOUSAHBA, 2007). Les femmes présentant ces facteurs de risque devront donc être informées du risque de récurrence. Un dépistage et un suivi doivent être instaurés dès le début d'une nouvelle grossesse.

5. TRAITEMENT ET PRISE EN CHARGE PENDANT LA GROSSESSE

En cas de diabète gestationnel, l'insulinothérapie n'est pas systématique. Le traitement de première intention est la diététique. Une autosurveillance glycémique pluriquotidienne est indispensable : elle permet de vérifier la normalisation des glycémies. Si les mesures hygiéno-diététiques sont insuffisantes, le passage à l'insuline s'impose.

5.1 Prise en charge diététique et nutritionnelle

La première étape du traitement du diabète gestationnel est la prise en charge diététique. L'intervention d'un diététicien est essentielle : elle permet de mettre en place un régime adapté à chaque patiente. À l'aide d'un relevé alimentaire, il étudie les habitudes alimentaires de la patiente, et élabore un conseil personnalisé.

Dans le cadre d'un diabète gestationnel, les conseils diététiques sont à peu près les mêmes que ceux adressés à tout patient diabétique. Ils sont présentés à la patiente d'une manière beaucoup plus simple et abordable, pour une meilleure compréhension et une bonne observance du régime prescrit.

5.1.1 L'apport calorique

L'apport énergétique est évalué en fonction de l'apport énergétique habituel, du poids prégestationnel et de la prise de poids depuis le début de la grossesse, (FONTAINE, 2009).

L'apport énergétique recommandé est compris entre 25 et 35 kcal par kg de poids et par jour, soit entre 1800 et 2200 kcal. Il ne doit pas descendre en dessous de 1800 kcal/j. Lorsque le régime est hypocalorique, il y a une production de corps cétoniques néfastes pour le fœtus (CNGOF, 2010).

Chez le sujet obèse, l'apport peut être limité à 25 kcal par kg de poids et par jour, mais ne doit pas être inférieur à 1600 kcal/j. Pour cela, la patiente doit diminuer la fraction lipidique, notamment les matières grasses cachées, tout en maintenant la consommation d'acides gras poly-insaturés.

Si la prise de poids pendant la grossesse dépasse 1,8 kg par mois chez la femme de poids normal, ou 0,9 kg par mois chez la femme obèse, on recommande une réduction du niveau énergétique (Faculté de Médecine de Strasbourg, 2004). Classiquement, chez une femme de poids normal, la prise de poids autorisée est de 1 kg par mois jusqu'au 6^{ème} mois, puis 2 kg par mois les 3 derniers mois (Collège des Enseignants de Nutrition, 2010).

L'apport glucidique doit représenter 40 à 50% de l'AET, soit 220 g de glucides par jour, ce qui correspond à la consommation de glucose par l'ensemble materno-fœtal en fin de grossesse. Il faut privilégier les glucides à faible index glycémique et les fibres (CNGOF, 2010 ; FONTAINE, 2009). La fraction lipidique ne doit pas être excessive, pour ne pas favoriser le phénomène d'insulinorésistance.

D'après les nouvelles recommandations, l'apport alimentaire doit être réparti dans la journée en trois repas et deux à trois collations. (CNGOF, 2010).

5.1.2 Équilibre alimentaire

- Le petit-déjeuner

Le petit-déjeuner est le premier repas de la journée : il est primordial. Beaucoup trop de personnes le suppriment, par manque d'appétit ou de temps. Pour ouvrir l'appétit, on peut conseiller de boire un grand verre d'eau au lever.

Le petit-déjeuner doit comporter au minimum un produit laitier, un produit céréalier et une boisson (Tab. 21).

Les produits laitiers sont très variés, ils offrent un large choix : lait, yaourt, fromage blanc, fromage ... On privilégie les yaourts, les fromages blancs nature ou le lait demi-écrémé, moins riches en matières grasses que le fromage par exemple.

Parmi les produits céréaliers, on retrouve le pain (blanc, seigle, complet), les biscottes, les céréales de petit-déjeuner. Riches en fibres, ils ont un bon pouvoir satiétogène. On préfère le pain complet au pain de mie, ce dernier ayant un fort index glycémique. Le pain ou les biscottes peuvent être accompagnés d'un peu de beurre ou de confiture, à consommer avec modération. L'un étant riche en lipides, l'autre en glucides. Pour varier les plaisirs d'un jour à l'autre, la patiente peut utiliser les tables d'équivalence glucidique. Par exemple, 40 g de pain pourront être remplacés par 6 cuillères

à soupe de céréales de petit-déjeuner ou par 4 biscottes. Il est important d'équilibrer l'apport glucidique d'un jour à l'autre, afin de limiter les variations glycémiques. Il faut limiter les viennoiseries (brioche, croissant,...) à une fois par semaine.

On peut éventuellement rajouter un fruit, en fonction de la quantité de glucides déjà apportée. Les fruits apportent des vitamines et des fibres, indispensables au transit intestinal.

La boisson (eau, tisane, café léger, chicorée, thé léger...) est consommée, de préférence, sans sucre ajouté. Rappelons que chez la femme enceinte, la consommation de boissons riches en caféine (café, thé, cola) doit être modérée. Il ne faut pas dépasser plus de trois tasses de café léger par jour. On préférera le café décaféiné, le cola sans caféine, ou un mélange de chicorée et de café. En ce qui concerne le thé, il est riche en fluor et facilite la digestion : il peut être consommé à raison d'une à deux tasses par jour (LACHAIZE CAGIN, 2010).

Tableau 21: Exemples de petits-déjeuners équilibrés

Café léger sans sucre ajouté Biscottes beurrées Faisselle Orange	Chocolat sans sucre ajouté Pain complet beurré Fromage blanc Dés de pomme
Thé léger sans sucre ajouté Muesli Lait demi-écrémé Salade de fruits frais	Tisane Pain aux céréales Gruyère Raisin

- Le déjeuner

Un déjeuner équilibré est composé d'une entrée de crudités, une viande ou un poisson accompagné de légumes et de féculents, une portion de fromage et un fruit (Tab. 22). Selon la quantité de glucides totale consommée au cours du repas, on peut rajouter un morceau de pain. L'eau est à consommer à volonté. Les boissons alcoolisées sont à proscrire pendant la grossesse.

Pour l'entrée, on peut proposer une salade de carottes, de tomates, de concombre, une salade composée... assaisonnée avec l'équivalent d'une cuillère à soupe d'huile. Rappelons que chez la femme enceinte, les légumes crus et les fruits doivent être soigneusement lavés. Une entrée représente environ 100 g de légumes, soit l'équivalent d'un bol.

Pour le plat, la portion de viande ou de poisson recommandé est d'environ 100 à 150 g. On privilégie la viande blanche ou les morceaux de viande les moins gras. On opte pour un mode de cuisson qui nécessite peu d'ajout de graisses. La consommation de poisson doit être régulière, au moins deux fois par semaine. On préfère les poissons gras. Dans les restaurants et cantines, le poisson et la viande sont souvent accompagnés de sauces riches en matières grasses (crème, beurre,...) : elles sont à éviter.

En accompagnement, on allie des légumes et des féculents (pâtes, riz, pommes de terre, semoule, lentilles...). Les frites, les pommes sautées ou rissolées sont plus riches en lipides : leur consommation doit rester occasionnelle. Les pâtes sont consommées nature, ou avec une noisette de beurre : il faut limiter l'ajout de fromage râpé, parmesan ou sauces d'accompagnement. Une portion équilibrée contient 100 à 150 g de féculents cuits et 150 de légumes cuits. Si la portion de féculents est faible, on peut compenser par un morceau de pain.

Le fromage est riche en calcium, mais également en lipides. On conseille une portion par jour, soit environ 30 g de fromage.

Idéalement, chaque repas devrait être composé selon ce modèle. Mais il est bien souvent difficile de s'y tenir. Dans la plupart des cantines ou des restaurants, ce schéma idéal n'est que très rarement respecté. Le diététicien doit apprendre à la patiente comment équilibrer au mieux un repas en toutes circonstances. Par exemple, lorsque l'entrée proposée est une salade de riz ou un taboulé, il faut diminuer la quantité de glucides d'accompagnement. La démarche sera la même s'il y a une tarte ou un gâteau de riz en dessert. En revanche, s'il n'y a pas de féculents d'accompagnement, il faut compenser en augmentant la quantité de pain. La patiente doit donc apprendre à équilibrer la ration glucidique selon les aliments proposés.

- Le dîner

La structure du dîner est la même que celle du déjeuner. Mais il doit être plus léger. Idéalement, il se compose d'une entrée de légumes, une portion de viande accompagnée de légumes et de féculents, un fruit et un yaourt (Tab. 22). Comme pour le déjeuner, on ajuste la quantité de pain en fonction de la quantité totale de glucides consommés.

En entrée, on conseille l'équivalent d'un bol de salade ou de soupe de légumes. Pour le plat, on peut proposer une tranche de jambon ou un œuf, accompagné de féculents et de légumes. S'il y a une tarte salée, on supprime les féculents, mais on prévoit tout de même des légumes d'accompagnement. Le yaourt, le fromage blanc ou la faisselle sont consommés nature, avec éventuellement une cuillère à café de sucre (soit l'équivalent de 5 g de glucides).

Tableau 22: Exemple-type de menus équilibrés pour une journée

Petit déjeuner
Chocolat sans sucre ajouté Lait demi-écrémé Pain complet + une noisette de beurre
Déjeuner
Crudités avec une cuillère à soupe de vinaigrette Volaille Féculents et légumes verts Un yaourt nature Un fruit moyen ± Pain
Dîner
Potage Œuf ou jambon blanc Légumes verts et féculents 30 g de fromage Un fruit moyen ± Pain

Une bonne éducation nutritionnelle est primordiale : un régime bien équilibré permet de normaliser les glycémies.

5.2 Activité physique

La pratique régulière d'une activité physique compatible avec la grossesse est recommandée. Elle participe à l'obtention d'un bon équilibre glycémique.

En l'absence de contre-indication, on conseille l'équivalent d'une demi-heure de marche, trois à cinq fois par semaine (CNGOF, 2010).

La natation et l'aquagym sont des activités physiques douces, très appréciées des femmes enceintes, et qui ont l'avantage de soulager les douleurs dorsales. On peut aussi proposer du vélo d'appartement, de la gymnastique d'entretien ou plus simplement, de la marche.

5.3 Prise en charge diabétologique

5.3.1 Autosurveillance glycémique et objectifs glycémiques

Toute femme ayant un diabète gestationnel doit réaliser une autosurveillance glycémique (ASG) quotidienne afin d'évaluer l'équilibre glycémique. Le carnet de surveillance est complété pour permettre au personnel soignant de suivre l'évolution du diabète gestationnel et de juger de la nécessité éventuelle d'une insulinothérapie.

D'après les recommandations actuelles, l'ASG doit être effectuée 4 à 6 fois par jour, soit au moins une fois à jeun et une ou deux heures après le repas, selon le traitement et l'équilibre obtenu. Elle sera poursuivie quelques jours après l'accouchement, afin de vérifier la normalisation des glycémies. Selon le CNGOF, « *il n'existe pas de données suggérant de privilégier la mesure postprandiale à une heure ou à deux heures, ni les seuils à retenir* » (CNGOF, 2010). Classiquement, on préconise une ASG à jeun, et 2 heures après le repas.

Selon les recommandations parues en 2010, les objectifs glycémiques sont les suivants :

- **glycémie à jeun < 0,95 g/L**
- **glycémie post-prandiale (1h après le repas) < 1,30 ou 1,40 g/L**
- **glycémie post-prandiale (2h après le repas) < 1,20 g/L**

En cas d'insulinothérapie, l'ASG permet alors une bonne adaptation des posologies d'insuline.

5.3.2 Insulinothérapie

Lorsque la glycémie à jeun est supérieure à 1,30 g/L lors du dépistage du diabète gestationnel, une insulinothérapie est instaurée d'emblée.

De même, lorsque les objectifs glycémiques ne sont pas atteints après 7 à 10 jours de régime, un traitement insulinique s'impose (CNGOF, 2010). Mais il ne remplace en aucun cas les règles hygiéno-diététiques : ils sont complémentaires.

La mise en place de l'insulinothérapie est effectuée lors d'une brève hospitalisation, au cours de laquelle on enseigne à la patiente les techniques d'injection et toutes les notions indispensables concernant le traitement et la surveillance glycémique (GALTIER, 2010).

5.3.2.1 Les schémas insuliniques

Le type de schéma insulinique choisi dépend des valeurs glycémiques. Si la glycémie au réveil est supérieure à 0,95 g/L, on propose l'injection d'insuline intermédiaire le soir au coucher (FONTAINE, 2003). Si une seule injection quotidienne ne suffit pas à normaliser les glycémies dans la journée, on peut proposer un schéma à deux injections d'insuline intermédiaire : une le matin, et une le soir (Fig. 52). Les injections se font chaque jour à la même heure. D'après les recommandations actuelles, lorsqu'une insuline d'action lente est nécessaire, il faut privilégier l'insuline NPH, car « *les données actuelles ne sont pas suffisantes pour une utilisation en routine des analogues lents de l'insuline* ». Les spécialités LANTUS® et LEVEMIR® ne possèdent pas d'AMM pour la grossesse.

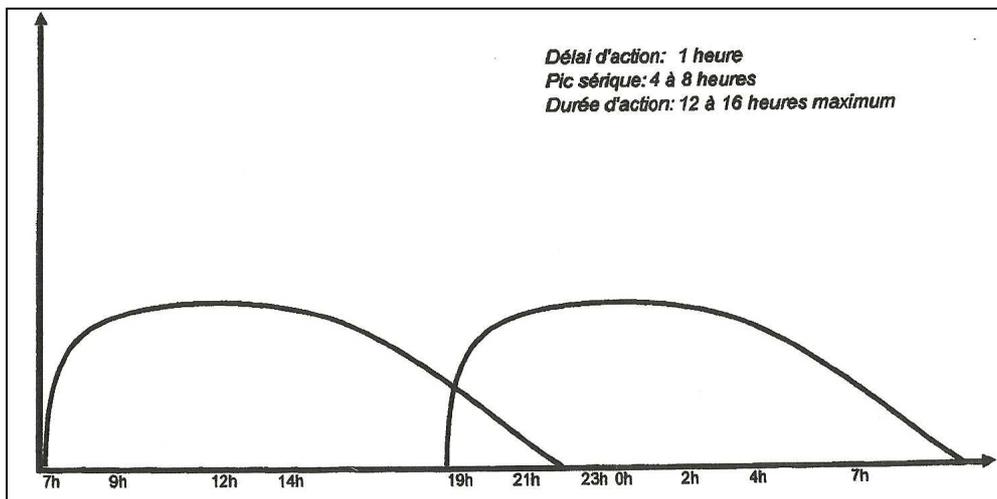


Figure 52: Schéma insulinique avec 2 injections d'insuline NPH
(d'après ⁽³⁾)

Si une ou plusieurs glycémies post-prandiales sont élevées, on opte pour une injection d'insuline rapide avant le ou les repas concernés. Ainsi, on peut avoir un schéma à une, deux ou trois injections d'insuline rapide par jour (Fig. 53). On utilise de l'insuline rapide ou un analogue rapide (GALTIER, 2010).

D'après le CNGOF, « les données disponibles sont rassurantes concernant la sécurité et l'efficacité durant la grossesse des analogues rapides de l'insuline Lispro et Aspart. Il n'existe pas de données pour la Glulisine ». Depuis 2006, les analogues de l'insuline lispro (HUMALOG®) et aspartate (NOVORAPID®) possèdent une AMM chez la femme enceinte.

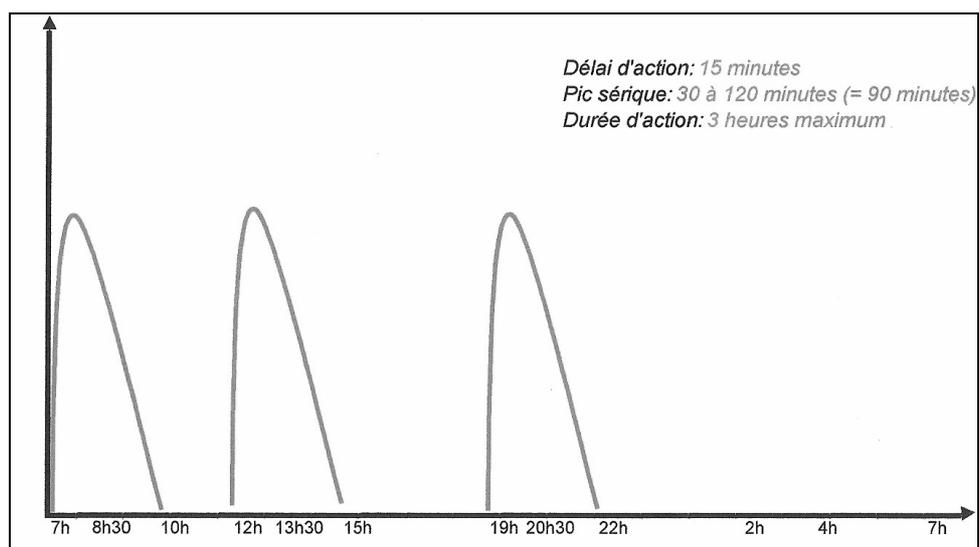


Figure 53: Schéma insulinique avec 3 injections d'insuline rapide
(d'après ⁽³⁾)

⁽³⁾ Documents du service de Médecine interne B (Cluzeau) du CHU de Limoges destiné aux patients.

Le schéma insulinique (nombre d'injections, nature de l'insuline utilisée, posologies) est propre à chaque patiente. Il peut évoluer au fil de la grossesse, selon les valeurs glycémiques obtenues.

5.3.2.2 Adaptations posologiques

Pendant la grossesse, les quantités d'insuline nécessaires augmentent au fil des semaines. Une adaptation posologique est réalisée, si besoin, selon les données obtenues grâce à l'ASG.

La technique d'adaptation posologique est la même que celle utilisée dans le cadre de l'insulinothérapie du diabétique de type 1. Elle est basée sur l'étude des glycémies de la veille (Tab. 23).

Lorsque la glycémie au réveil est supérieure aux objectifs glycémiques fixés, cela signifie que la dose d'insuline intermédiaire injectée la veille au soir (et censée couvrir les besoins jusqu'au matin) était insuffisante. Le lendemain soir, il faudra donc augmenter la dose d'insuline.

Les règles d'adaptation posologique de l'insuline doivent être parfaitement acquises par la patiente. Si elle maîtrise cette technique, les objectifs glycémiques seront facilement atteints.

Si ce n'est pas le cas, le diabète gestationnel peut s'aggraver très rapidement. Ainsi, comme pour la grossesse chez la femme diabétique de type 1 ou 2, l'HAS a élaboré une proposition de protocole de suivi en HAD (Annexe 8). Il concerne les femmes ayant des facteurs de risque d'aggravation du diabète gestationnel tels qu'une obésité, une HTA, un RCIU ou une pathologie vasculaire placentaire. Les conditions et les modalités de prise en charge sont similaires à celles proposées pour le DT1 et le DT2, mis à part l'enregistrement du rythme cardiaque fœtal qui n'est pas obligatoire dans le diabète gestationnel, sauf en présence des facteurs de risque cités précédemment. Si la situation materno-fœtale est jugée sévère, un retour en maternité s'impose.

Tableau 23: Quelques exemples d'adaptations posologiques

Glycémies observées à J1	Adaptation posologique à J2
Glycémie à jeun : OK Glycémie post-prandiale : OK	Pas d'adaptation posologique : mêmes quantités d'insuline qu'à J1.
Glycémie à jeun (nuit ou au réveil) : ↗↗	On augmente de 2 UI la dose d'insuline NPH injectée le soir.
Glycémie à jeun (nuit ou au réveil) : ↘↘	On diminue de 2 UI la dose d'insuline NPH injectée le soir.
Glycémie à jeun (journée) : ↗↗	On augmente de 2 UI la dose d'insuline NPH injectée le matin.
Glycémie à jeun (journée) : ↘↘	On diminue de 2 UI la dose d'insuline NPH injectée le matin.
Glycémie post-prandiale : ↗↗	On augmente de 2 UI la dose d'insuline rapide injectée avant le repas.
Glycémie post-prandiale : ↘↘	On diminue de 2UI la dose d'insuline rapide injectée avant le repas.

5.3.3 Efficacité du traitement : résultats de l'étude ACHOIS et NICHD

Pendant de nombreuses années, on a douté de l'efficacité du traitement du diabète gestationnel : permet-il vraiment de réduire le risque de complications ?

Récemment, plusieurs études publiées sur ce sujet ont apporté des éléments de réponse : l'étude ACHOIS, et plus récemment l'étude NIHCD.

L'étude ACHOIS (Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women) a été menée en Australie et en Grande-Bretagne, entre 1993 et 2003, chez des femmes enceintes ayant des facteurs de risque de diabète gestationnel (groupe ethnique à risque, obésité, âge) ou ayant été dépistées positives (glycémie $\geq 7,8$ mmol/L) au test de O'Sullivan (The ACHOIS Trial Group, 2005).

Le but est d'isoler un groupe de femmes ayant une intolérance au glucose pendant la grossesse. C'est un statut métabolique intermédiaire entre le diabète gestationnel et la tolérance normale au glucose.

Entre 24 et 34 SA, une HGPO de 75 g de glucose est réalisée. On mesure la GAJ et la G_{2h} . Les critères retenus sont les critères OMS définissant l'intolérance au glucose pendant la grossesse (en vigueur lorsque l'étude a commencé). Ainsi, les femmes incluses dans l'essai ont :

- une GAJ (après une nuit de jeûne) $\leq 1,40$ g/L (7,8 mmol/L)
- ou $1,40$ g/L $\leq G_{2h} \leq 1,98$ g/L (11 mmol/L).

Si les glycémies sont trop élevées (GAJ $> 1,40$ g/L ou $G_{2h} > 1,98$ g/L), la patiente est exclue de l'étude.

Après sélection, l'échantillon est composé de 1000 femmes ayant une intolérance au glucose pendant leur grossesse. On forme deux groupes : un groupe « intervention » de 490 femmes, et un groupe témoin de 510 femmes. Le premier bénéficie d'une prise en charge conforme aux recommandations actuelles concernant le traitement du diabète gestationnel, c'est-à-dire un traitement diététique associé à une autosurveillance glycémique, et à une insulinothérapie si nécessaire.

Les objectifs glycémiques pendant la grossesse sont les suivants :

- $0,63 \text{ g/L} < \text{GAJ} < 0,99 \text{ g/L}$
- $G_{2h} \leq 1,26 \text{ g/L}$.

Pour le groupe témoin, le suivi de grossesse est classique (le même que chez toutes les femmes enceintes), sans prise en charge standardisée. Si les glycémies sont trop perturbées au cours de la grossesse, les patientes sont exclues pour recevoir une prise en charge adaptée.

Cette étude pose quelques questions éthiques puisque, parmi deux populations atteintes d'une pathologie, l'une est traitée et l'autre pas. Cependant, à l'époque, les valeurs glycémiques prises en compte n'étaient pas considérées comme « pathologiques », et n'auraient de toute façon pas impliqué une prise en charge spécifique pendant la grossesse.

Les complications périnatales étudiées sont la mort fœtale ou néonatale, la dystocie des épaules, une fracture osseuse, une lésion du plexus brachial.

Dans le groupe intervention, on observe une diminution significative :

- du nombre de complications graves (Fig. 54) ;
- du poids de naissance des nouveau-nés (3335 ± 550 vs $3480 \pm 660 \text{ g}$) ;
- du nombre d'enfants macrosomes (Fig. 54).

Dans ce même groupe, il y a une augmentation significative :

- du transfert des nouveau-nés en néonatalogie (71% vs 61%).
- du recours aux déclenchements (39% vs 29%).

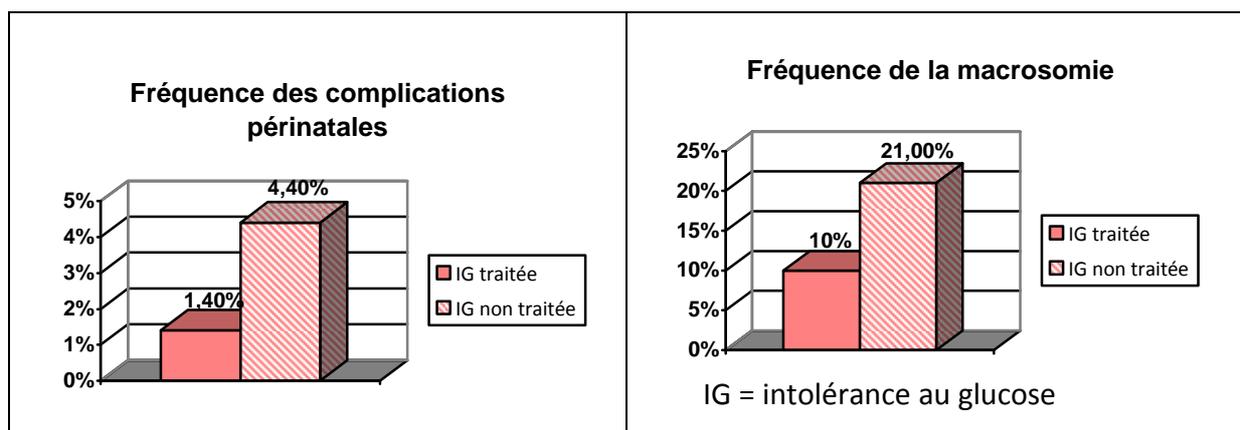


Figure 54: Influence du traitement sur la fréquence des complications périnatales et de la macrosomie

(d'après The ACHOIS Trial Group, 2005)

Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes pour :

- l'âge gestationnel à la naissance ;
- le taux de dystocie des épaules ;
- le taux de césariennes ;
- le risque de prééclampsie.

Ainsi, chez les femmes ayant bénéficié d'un traitement, le taux de toutes les complications graves réunies est réduit d'un facteur 3. On remarque cependant qu'aucune des complications considérée isolément n'est diminuée de manière significative par le traitement. Ceci s'explique par la faible incidence de ce type d'évènement. Aucun cas de mortalité périnatale n'a été observé dans le groupe intervention. Cinq cas ont été recensés dans le groupe témoin (The ACHOIS Trial Group, 2005).

Le taux de recours aux déclenchements est plus élevé dans le groupe intervention. Dans de nombreux cas de diabète gestationnel, l'accouchement est déclenché pour éviter que l'enfant ne prenne trop de poids pendant les dernières semaines de grossesse. Ainsi, de manière logique, on observe une diminution parallèle du poids de naissance des nouveau-nés et du nombre d'enfants nés macrosomes. Contrairement aux idées reçues, l'augmentation de la fréquence de recours au déclenchement n'est pas associée à une plus grande prématurité (pas de différence significative entre les deux groupes pour l'âge gestationnel à la naissance), ni à une augmentation du nombre de césariennes. Un déclenchement du travail n'implique pas forcément un accouchement par césarienne.

Récemment, les résultats de l'étude ACHOIS ont été confirmés par l'essai mené par le National Institute of Child Health & Human Development.

Il a été conduit de la même manière que l'essai ACHOIS, sur un échantillon comparable, composé de 958 femmes. Parmi elles, 485 ont reçu un traitement et 473 ont bénéficié du suivi classique de la grossesse (groupe témoin).

Comme dans l'étude ACHOIS, on observe, dans le groupe intervention, une diminution significative :

- du poids de naissance des nouveau-nés (3302 g vs 3408 g) ;
- du nombre d'enfants de plus de 4 kg (5,9% vs 14,3%) ;
- du nombre d'enfants de poids supérieur au 90^{ème} percentile (7% vs 14%).

De plus, l'essai NICHD rapporte une diminution significative :

- de la fréquence de dystocie des épaules (Fig. 55) ;
- de la fréquence de la pré-éclampsie et de l'HTA (Fig. 55) ;
- du nombre de césariennes (26,9% vs 33,8%).

En revanche, le recours au déclenchement est quasiment identique dans les deux groupes (27,3% vs 26,8%); (LANDON, 2009).

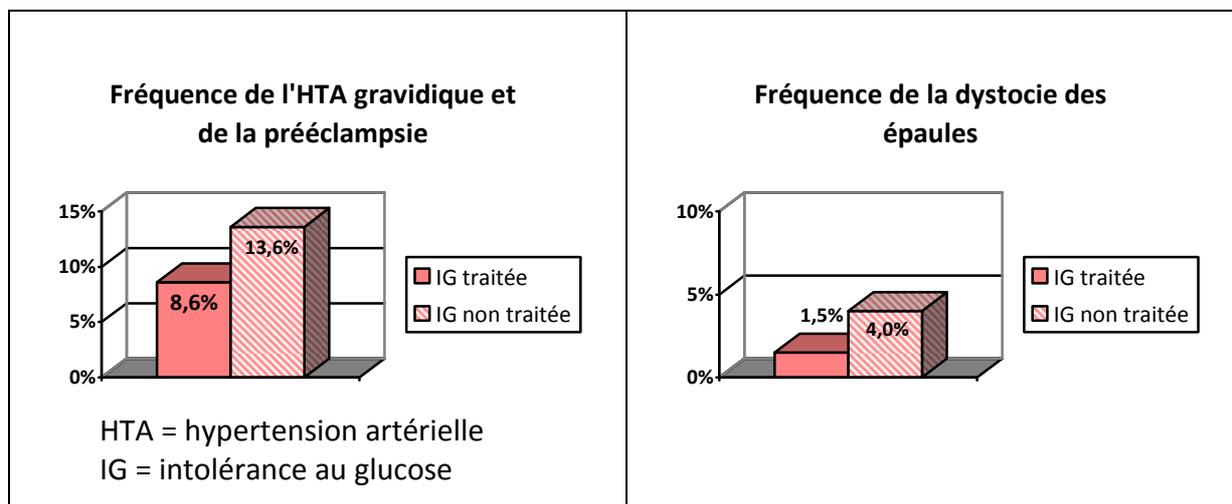


Figure 55: Influence du traitement sur les complications fœto-maternelles
(d'après LANDON, 2009)

Pour conclure, les études ACHOIS et NICHD divergent sur certains points, mais se rejoignent pour attester de l'efficacité du traitement du diabète gestationnel. La prise en charge du diabète gestationnel réduit de façon significative la fréquence des complications fœto-maternelles, et notamment la principale complication fœtale de cette pathologie : la macrosomie. Ces résultats sont un argument de plus en faveur du dépistage du diabète gestationnel, puisqu'il participe à l'amélioration du pronostic de l'enfant et de la mère.

Selon le CNGOF, « le traitement spécifique du DG (diététique, autosurveillance glycémique, insulinothérapie si indiquée) réduit les complications périnatales sévères, la macrosomie fœtale, et la prééclampsie par rapport à l'abstention thérapeutique, sans majoration du risque de césarienne ».

5.3.4 Les ADO dans le traitement du diabète gestationnel ?

Les traitements antidiabétiques oraux (ADO) sont théoriquement intéressants car ils sont peu coûteux et beaucoup moins contraignants que l'insuline et ses injections quotidiennes. Ils ont longtemps été délaissés du fait de leur indiscutable passage transplacentaire, et du risque tératogène associé (CLAY, 2007).

- Glibenclamide

Le premier ADO proposé dans le traitement du diabète gestationnel fut le glibenclamide (glyburide). Il appartient à la classe des sulfamides hypoglycémiants. On le retrouve notamment dans la spécialité DAONIL®.

Les sulfamides hypoglycémiants sont largement utilisés dans le DT2. Ils stimulent la sécrétion d'insuline au niveau du pancréas : ils sont insulino-sécréteurs. Le principal effet indésirable de cette classe est donc l'hypoglycémie.

Dans les années 90, une étude américaine se penche pour la première fois sur le passage transplacentaire des ADO, et plus particulièrement du glibenclamide. D'après les résultats, le transfert à travers le placenta est insignifiant, et ce même pour d'importantes concentrations. Les conséquences fœtales d'une exposition maternelle à cet ADO seraient donc minimales (ELLIOTT, 1991). Ces données sont confirmées par le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT) : « *le passage transplacentaire du glibenclamide est négligeable* ». Aucun cas de passage transplacentaire n'a été observé sur 200 nouveau-nés de mères traitées par cette molécule lors d'un diabète gestationnel. Le glibenclamide n'est pas tératogène chez l'animal, et les données publiées ne révèlent aucun effet malformatif chez l'homme.

Dans les années 2000, une étude compare l'efficacité du glibenclamide et de l'insuline dans le traitement du diabète gestationnel (LANGER, 2000).

L'échantillon est composé de 404 femmes ayant un diabète gestationnel. Une partie est traitée par glibenclamide, l'autre par insuline. Le premier groupe reçoit 2,5 mg de glibenclamide tous les matins pendant une semaine, puis 5 mg tous les matins la semaine suivante, et 5 mg deux fois par jour par la suite. Pour un bon équilibre glycémique, la dose totale quotidienne peut atteindre 20 mg de glibenclamide. La dose moyenne de glibenclamide est de 9,2 mg par jour. Le second groupe reçoit trois injections d'insuline quotidiennes, les posologies étant adaptées aux objectifs glycémiques.

Pour les deux groupes, les objectifs glycémiques sont les suivants :

- GAJ < 0,9 g/L (5 mmol/L)
- G_{2h} < 1,20 g/L (6,67 mmol/L).

Si les objectifs glycémiques ne sont pas atteints au bout de deux semaines de traitement par glibenclamide à la dose maximale, on instaure une insulinothérapie.

D'après cette étude, il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes pour :

- les glycémies maternelles observées ;
- la fréquence de la macrosomie ;
- le taux d'admission en néonatalogie ;
- le taux d'anomalies fœtales.

Il n'y a pas non plus de différence significative en ce qui concerne les complications maternelles, excepté le fait que le taux d'hypoglycémies est très nettement inférieur dans le groupe traité par glibenclamide (2% vs 20% dans le groupe insuline).

Seulement 4% des patientes initialement traitées par glibenclamide ont du passer à l'insulinothérapie. Le « taux d'échec » du traitement par glibenclamide est donc de 4%.

82% des patientes traitées par ADO, et 88% des patientes traitées par insuline ont pu remplir les objectifs glycémiques fixés. L'insuline semble donc offrir un meilleur contrôle glycémique que le glibenclamide.

D'une manière générale, les résultats obtenus avec le glibenclamide et l'insuline sont comparables. Cet ADO pourrait donc être une bonne alternative à l'insulinothérapie.

Toutefois, certains auteurs sont septiques devant ces résultats, en raison de la petite taille de l'échantillon étudié. Ils refusent de se fier à un quelconque hasard statistique. Selon eux, certaines différences significatives auraient pu être constatées sur une population plus importante, de 1500 à 2000 femmes par exemple (MOORE, 2007).

Depuis l'année 2000, cinq études de cohorte ont été menées sur le même sujet. Trois observations majeures se dégagent :

- le taux d'échec du glibenclamide (passage à l'insuline) est d'environ 20%, il est beaucoup plus important chez les patientes ayant une GAJ > 1,15 g/L ;
- les taux d'hypoglycémie néonatale et d'hyperbilirubinémie augmentent lors de l'utilisation du glibenclamide ;
- les valeurs glycémiques maternelles (GAJ et G_{2h}) sont plus faibles avec le glibenclamide.

Le taux d'échec du glibenclamide, notamment dans les diabètes gestationnels les plus graves, est élevé : près d'une patiente sur cinq traitée par glibenclamide passera sous insuline pour atteindre les objectifs glycémiques fixés. Certaines proposent d'instaurer directement une insulinothérapie dans les cas les plus sévères de diabète gestationnel.

Cet ADO semble tout de même offrir un bon contrôle glycémique, avec un risque plus faible d'hypoglycémies. Les profils glycémiques étant améliorés avec le glibenclamide, on peut attendre une réduction parallèle du taux de macrosomie. Mais des études sur une plus large population sont encore nécessaires (MOORE, 2007).

Ainsi, le glibenclamide pourrait être une alternative intéressante à l'insuline en cas de DG. Une enquête menée aux Etats-Unis révèle que 13% des gynécologues-obstétriciens utiliseraient ce traitement en première intention dans le diabète gestationnel, en cas d'échec du régime diététique (CLAY, 2007).

D'après le CRAT, le glibenclamide ayant prouvé son innocuité, son utilisation est « envisageable en particulier aux 2ème et 3ème trimestres si les spécialistes qui prennent en charge la patiente le jugent pertinent ». Or, en 2010, le CNGOF rappelle que « les antidiabétiques oraux n'ont pas l'AMM pendant la grossesse et ne sont pas recommandés. Les données concernant le glibenclamide et la metformine semblent rassurantes, cependant des études complémentaires sont nécessaires afin d'envisager leur utilisation en routine pendant la grossesse ». Les ADO sont pour le moment contre-indiqués en France dans le cadre du traitement du diabète gestationnel.

- Metformine

La metformine appartient à la classe des biguanides. C'est une molécule antihyperglycémiant. Elle n'agit que dans les situations d'hyperglycémie.

Les spécialités sont GLUCOPHAGE®, STAGID®, DIABAMYL®.

Contrairement au glibenclamide, la metformine traverse la barrière foeto-placentaire. Selon le CRAT, les données publiées chez les femmes enceintes exposées à cette molécule sont très nombreuses et rassurantes : il n'y a pas de risque malformatif ni d'effet néonatal particulier. Cependant, l'intérêt de cette molécule dans le traitement du DG n'est pas établi à ce jour.

En 2008, une étude compare l'effet de la metformine et de l'insuline dans le traitement du diabète gestationnel (ROWAN, 2008).

Parmi les 751 femmes étudiées, 363 ont été traitées par metformine, les autres par insuline. Dans le groupe metformine, 46,3% des patientes sont passées à une insulinothérapie pour obtenir un meilleur contrôle glycémique. Le taux d'échec de la metformine est donc élevé. Il est supérieur à celui observé avec le glibenclamide. Cet ADO n'offre donc pas un équilibre glycémique optimal.

En termes de complications néonatales (hypoglycémie néonatale, détresse respiratoire, hyperbilirubinémie nécessitant une photothérapie, traumatisme obstétrical, prématurité), il n'y a pas de différence significative: le taux est de 32% dans le groupe metformine, contre 32,2% dans le groupe insuline. Aucun effet indésirable grave lié à l'utilisation de la metformine n'a été observé.

Cette étude s'est également intéressée au ressenti des femmes vis-à-vis de leur traitement. La plupart d'entre elles préfèrent prendre des comprimés de metformine, plutôt que de pratiquer plusieurs injections d'insuline par jour. Un sondage questionnait ces femmes sur le type de traitement qu'elles choisiraient pour une prochaine grossesse : metformine ou insuline ? 76,6% des femmes ayant été traitées par metformine, et 38,4% des femmes traitées par insuline opteraient pour les comprimés de metformine (vs 12,6% et 27,2% pour les injections d'insuline ; les autres femmes étant indécises).

D'après cette étude, la metformine ne semble pas présenter d'intérêt particulier, si ce n'est sa facilité d'administration. Les objectifs glycémiques fixés ne sont atteints que dans un cas sur deux. Comparativement à l'insuline, elle n'améliore pas le pronostic foetal et néonatal.

- Acarbose

L'acarbose, GLUCOR®, est un inhibiteur des α -glucosidases.

Les α -glucosidases sont des enzymes qui catalysent la transformation des oligosaccharides (saccharose) en monosaccharides résorbables (fructose, glucose). En inhibant cette métabolisation, l'acarbose permet de diminuer les hyperglycémies post-prandiales. Les principaux effets indésirables de cette classe médicamenteuse sont les flatulences, les douleurs abdominales et les diarrhées.

Selon la 5^{ème} conférence internationale sur le diabète gestationnel, deux études préliminaires ont prouvé son efficacité pour réduire les hyperglycémies postprandiales dans le diabète gestationnel. Toutefois, la fréquence d'effets indésirables, et notamment de douleurs abdominales, est élevée. L'innocuité et l'effet du passage transplacentaire sont à évaluer.

Selon le résumé des caractéristiques du produit (RCP), « *il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes sur un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de l'acarbose lorsqu'il est administré pendant la grossesse* ». Par mesure de précaution, on arrête l'acarbose pendant la grossesse et on instaure une insulinothérapie. Ce médicament est contre-indiqué en cas d'allaitement.

- Répaglinide

Le répaglinide NOVONORM® est un insulinosécréteur : il active les cellules β des îlots de Langerhans.

Selon le résumé des caractéristiques du produit, « *il n'y a pas d'étude sur la prise du répaglinide durant la grossesse ou l'allaitement. En conséquence, la sécurité d'utilisation du répaglinide chez la femme enceinte ne peut être déterminée* ». Cette molécule ne doit pas être utilisée pendant la grossesse et l'allaitement.

- Sitagliptine, saxagliptine

JANUVIA® (sitagliptine), XELEVIA® (sitagliptine) et ONGLYZA® (saxagliptine) ne doivent pas être utilisés pendant la grossesse et l'allaitement.

- Antidiabétique injectable : l'exénatide

L'exénatide BYETTA® est un analogue de la GLP-1 (Glucagon-Like Peptide 1), peptide de même structure que le glucagon, mais d'action contraire.

Ce n'est pas un ADO, c'est un antidiabétique injectable indiqué dans le DT2, en association à la metformine et/ou à un sulfamide hypoglycémiant.

Selon le résumé des caractéristiques du produit, « *il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation du BYETTA® chez la femme enceinte* ». Ce médicament ne doit pas être utilisé pendant la grossesse et l'allaitement.

Ainsi, bien que la plupart des travaux soient en faveur de l'utilisation du glibenclamide et de la metformine pendant la grossesse, l'insuline reste le traitement de choix du diabète gestationnel, lorsque les mesures hygiéno-diététiques sont insuffisantes.

6. ACCOUCHEMENT

6.1 Conduite de l'accouchement

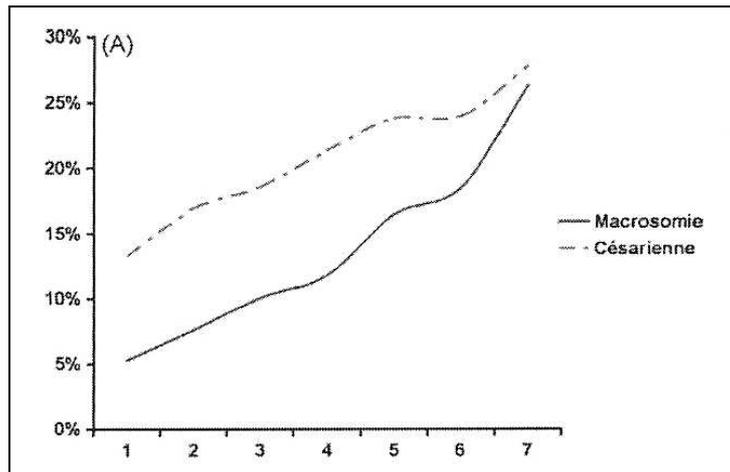
Lorsque le diabète gestationnel est bien équilibré et en l'absence de retentissement fœtal particulier, la prise en charge de l'accouchement est identique à celle d'une grossesse normale.

L'accouchement peut avoir lieu dans n'importe quelle maternité, sauf en cas de prématurité, de malformation grave ou d'anomalie majeure de la croissance fœtale, où il faut une maternité de niveau 2 ou 3 (CNGOF, 2010).

L'accouchement avant terme n'a pas d'indication dans le diabète gestationnel, sauf en cas de complications graves : pré-éclampsie, RCIU, souffrance fœtale. Dans ce genre de situation, il faut évaluer le rapport bénéfice-risque materno-fœtal. On considère que le risque de détresse respiratoire du nouveau-né est beaucoup moins important à partir du début de la 39^{ème} semaine d'aménorrhée. Dans l'idéal, il faut atteindre cet âge gestationnel avant de déclencher l'accouchement (CNGOF, 2010).

Lors d'un diabète gestationnel, la césarienne n'est pas, elle non plus, systématique. Lorsque le diabète est bien équilibré et en l'absence de complications, elle n'est pas justifiée.

Comme nous l'avons vu dans l'étude HAPO, les risques de macrosomie et de césarienne sont étroitement liés à la glycémie maternelle. Le graphique suivant (Fig. 56) illustre les résultats de cette étude.



En abscisse : les 7 catégories de glycémie maternelle (GAJ) selon l'étude HAPO
 En ordonnée : fréquence de survenue des complications.

Figure 56: Risque de macrosomie et de césarienne en fonction de la glycémie maternelle à jeun dans l'étude HAPO

(d'après CHEVALIER, 2009 et The HAPO Study Cooperative Research Group, 2008)

Lorsqu'il y a une forte suspicion de macrosomie, deux questions se posent : faut-il déclencher l'accouchement ? L'accouchement doit-il se faire par voie basse ou par césarienne ?

Lorsque l'enfant est macrosome, l'accouchement est déclenché dès la 39^{ème} SA afin d'éviter qu'il n'atteigne un poids trop important pendant les dernières semaines de grossesse. On réduit ainsi le risque d'accouchement dystocique (GUILLERM, 2008).

Par ailleurs, selon les nouvelles recommandations, « *il paraît raisonnable de proposer une césarienne en cas de diabète gestationnel lorsque le poids fœtal estimé est supérieur à une valeur seuil de 4250 ou 4500 g* ». Le CNGOF ajoute que « *les données de la littérature sont insuffisantes pour permettre de faire un choix entre ces deux valeurs* ». C'est une césarienne prophylactique : elle limite le risque de dystocie des épaules et de lésions du plexus brachial. Mais comme les techniques échographiques utilisées pour le diagnostic de la macrosomie sont peu sensibles, la décision de Césariser est prise de façon individuelle, à l'entière appréciation de l'obstétricien (GUILLERM, 2008).

En cas de diabète gestationnel, le risque de césarienne reste élevé. Il est estimé entre 22 et 30% selon les études, contre 17% dans la population générale (CLAY, 2007).

Dans tous les cas, le choix de la voie d'accouchement est orienté par de nombreux facteurs : les données cliniques et échographiques (estimation du poids fœtal), la présence d'un utérus cicatriciel, la qualité de l'équilibre glycémique obtenu, la présentation de l'enfant, l'impression clinique et la confrontation foeto-pelvienne (FOURNIÉ, 2002).

La confrontation foeto-pelvienne évalue la compatibilité entre les dimensions du fœtus et les dimensions du bassin osseux maternel par pelvimétrie (radiographie ou scanner). Elle permet d'apprécier les conditions mécaniques du travail (GUILLERM, 2008). Cependant, selon le CNGOF, la radiopelvimétrie ne présente aucun intérêt en cas de suspicion de disproportion foeto-pelvienne, en raison de sa mauvaise valeur diagnostique. Cette technique a été supplantée depuis quelques années par la tomodensitométrie pelvienne (TDM).

6.2 Prise en charge de la mère

Au cours d'un accouchement par voie basse, il n'y a pas de surveillance spécifique. Contrairement aux DT1 et DT2, l'insulinothérapie n'est pas systématique pendant le travail, car elle peut engendrer des hypoglycémies maternelles. Si la patiente était traitée par de fortes doses d'insuline pendant la grossesse, le diabétologue et l'obstétricien se concertent pour décider du protocole à suivre pendant le travail (CNGOF, 2010).

6.3 Prise en charge néonatale

À la naissance, l'enfant bénéficie d'un examen clinique complet. Les signes cliniques peuvent orienter vers le dosage de la calcémie, la réalisation d'une numération et formule sanguine (NFS) ou vers la réalisation d'examen complémentaires à la recherche d'une malformation. On surveille l'apparition d'un ictère néonatal (CNGOF, 2010).

Le transfert en unité de néonatalogie n'est pas systématique. Elle s'impose en cas de prématurité, de retard de croissance ou de diabète très mal équilibré (GUILLERM, 2008).

Le risque d'hypoglycémie sévère est faible en cas de diabète gestationnel maternel. Une surveillance de la glycémie n'est pas systématique. Elle est indiquée uniquement chez les nouveau-nés de mère ayant été traitées par insuline, et ceux dont le poids de naissance est inférieur au 10^{ème} percentile ou supérieur au 90^{ème} percentile (CNGOF, 2010).

L'alimentation du nouveau-né doit être débutée le plus tôt possible, au sein ou au biberon, environ 30 minutes après la naissance, puis proposée à intervalles fréquents, toutes les 2 à 3 heures. Elle participe à la normalisation des glycémies.

Lorsqu'une surveillance glycémique est nécessaire, elle commence entre la 1^{ère} et la 2^{ème} tétée. Elle est renouvelée toutes les deux heures, pendant les 24 premières heures de vie. La glycémie ne doit pas descendre en dessous de 0,40 g/L (2,2 mmol/L), sinon l'enfant est immédiatement transféré en néonatalogie (GUILLERM, 2008; CNGOF, 2010).

7. POST-PARTUM ET SUIVI APRÈS LA GROSSESSE

7.1 Post-partum

En principe, les glycémies maternelles se normalisent après l'accouchement, et le traitement insulinique est arrêté. Par mesure de précaution, on surveille les glycémies dans le post-partum immédiat. Au CHU de Limoges, on recommande de poursuivre l'ASG pendant les 48h qui suivent l'accouchement, puis une à deux fois par jour pendant 15 jours pour les femmes ayant été traitées par insuline, et pendant une semaine pour les femmes ayant bénéficié d'un régime seul. Si l'hyperglycémie persiste, l'éventualité d'un diabète préexistant doit être envisagée.

Le choix de la contraception doit tenir compte essentiellement des facteurs de risque associés. En cas d'obésité, d'hypertension artérielle ou de dyslipidémie, il faut opter pour une contraception sans effet indésirable cardiovasculaire : on conseille un dispositif intra-utérin (CNGOF, 2010).

7.2 Suivi endocrinologique

Comme les femmes ayant eu un diabète gestationnel présentent un risque accru de développer ultérieurement un diabète, il est important de programmer un suivi endocrinologique après l'accouchement.

Le dépistage du DT2 est recommandé :

- lors de la consultation postnatale (6 à 8 semaines après l'accouchement) ;
- avant une nouvelle grossesse ;
- puis tous les 1 à 3 ans, selon les facteurs de risque.

Il est réalisé par une mesure de la GAJ, ou lors d'une HGPO. La sensibilité de la seconde méthode est meilleure.

Le suivi comporte également la recherche et le traitement de facteurs de risque cardiovasculaire associés, tels que l'hypertension artérielle ou une dyslipidémie (CNGOF, 2010).

Il faut insister sur l'importance de la programmation des grossesses ultérieures, en raison du risque de récurrence.

Pour prévenir l'apparition d'un diabète, la patiente doit maintenir les mesures hygiéno-diététiques instaurées lors de la grossesse. Elle doit poursuivre le régime alimentaire, maintenir un poids de forme, et pratiquer une activité physique régulière (30 à 60 minutes, au moins 5 jours par semaine).

En ce qui concerne l'enfant, il n'y a pas de suivi particulier. Il faut informer la famille du risque d'obésité et de DT2, et inciter à surveiller l'apparition de troubles de la corpulence ou de la tension artérielle au cours de l'enfance, de l'adolescence et de l'âge adulte (CNGOF, 2010).

8. RETOUR SUR L'ÉPINEUX PROBLÈME DU DÉPISTAGE

Depuis de nombreuses années, il n'existe pas de consensus sur le dépistage du diabète gestationnel. Les avis divergent sur tous les points : la stratégie à adopter, les outils diagnostiques et les seuils les plus adéquats à utiliser. En 2005, l'HAS recense onze recommandations internationales différentes (Annexe 9).

Le débat reste ouvert : faut-il dépister ? Si oui, le dépistage doit-il être ciblé ou systématique ? En un temps ou deux temps ? Quels sont les valeurs seuils à utiliser ?

8.1 Dépister ou ne pas dépister ?

Pendant de nombreuses années, la question de l'intérêt du dépistage du diabète gestationnel est restée en suspens.

Rappelons qu'un test de dépistage est validé lorsqu'il remplit certains critères définis par l'OMS. L'épidémiologie, l'histoire naturelle de la maladie et ses répercussions doivent être connues. Le test doit répondre à plusieurs exigences : simplicité, facilité de mise en œuvre, fiabilité, reproductibilité, acceptabilité par le patient. La conduite à tenir en cas de résultat positif doit être déterminée. L'efficacité du traitement ainsi que l'effet bénéfique d'un dépistage précoce sur l'évolution de la maladie doivent être prouvés (MANDELROT, 2010).

Or, pendant très longtemps, il n'y avait aucune donnée sur les complications materno-fœtales du diabète gestationnel. On ignorait encore le lien entre ces complications et l'hyperglycémie maternelle. D'où la remise en question de l'intérêt d'un dépistage : si les répercussions de la maladie ne sont pas connues, pourquoi dépister ?

Par ailleurs, on s'interrogeait sur l'efficacité du traitement, et donc du dépistage précoce.

Depuis les études HAPO et ACHOIS, on sait que l'hyperglycémie maternelle participe à l'augmentation de la morbidité maternelle et néonatale et que la prise en charge réduit le risque de complications.

Ainsi, pour le CNGOF, il existe plusieurs arguments en faveur du dépistage du DG :

- *« l'augmentation de la morbidité maternelle et néonatale associée à l'hyperglycémie maternelle ;*
- *l'existence d'un test de dépistage valide et fiable ;*
- *l'efficacité démontrée de la prise en charge thérapeutique sur l'incidence des complications ;*
- *et le caractère acceptable des effets adverses du dépistage et de la prise en charge ».*

Actuellement, la réponse est unanime : il faut dépister.

8.2 Dépistage ciblé ou systématique ?

Le dépistage du diabète gestationnel est donc essentiel. Mais qui faut-il dépister : toutes les femmes enceintes ou seulement celles ayant des facteurs de risque ?

La première option consiste à dépister toutes les femmes enceintes, entre la 24^{ème} et la 28^{ème} SA : c'est le dépistage systématique.

La seconde option, le dépistage ciblé, s'adresse uniquement aux femmes les plus à risque de développer un diabète gestationnel. On se base alors sur l'existence ou non de facteurs de risque. Ils varient selon les recommandations.

Selon le rapport de l'HAS en 2005, les facteurs de risque de diabète gestationnel sont :

- « l'âge : seuil entre 25 et 40 ans selon les études et/ou les recommandations internationales ;
- l'IMC maternel avant la grossesse (surpoids ou obésité) : seuil entre 25 et 30 kg/m² selon les études et/ou les recommandations internationales ;
- l'origine ethnique (les femmes d'origine caucasienne sont à plus faible risque) ;
- les antécédents familiaux de diabète ;
- les antécédents personnels de diabète gestationnel, de mort fœtale in utero ou de macrosomie ».

Dans certaines populations, particulièrement touchées par le diabète ou l'obésité par exemple, la prévalence des facteurs de risque de diabète gestationnel est très élevée. Selon les facteurs de risque et les seuils retenus pour le diagnostic, il est possible que seulement 10% des femmes ne présentent aucun facteur de risque. Le dépistage ciblé concerne alors 90% des femmes enceintes, ce qui revient quasiment à faire un dépistage systématique (Tab. 24). En moyenne, on considère que le dépistage ciblé épargne 50% des femmes enceintes. Cela permet de limiter des dépenses inutiles (CLAY, 2007).

En revanche, près de la moitié des femmes atteintes de diabète gestationnel ne présenteraient aucun facteur de risque. Autrement dit, le dépistage ciblé ignore entre 30 et 50% des cas de diabète gestationnel. C'est un argument en faveur d'un dépistage systématique (HAS, 2005).

Comparativement au dépistage ciblé, on observe avec le dépistage systématique :

- une diminution du nombre de faux négatifs : le nombre de femmes ayant un diabète gestationnel et qui échappent au diagnostic diminue ;
- une augmentation du nombre de faux positifs : le nombre de femmes saines pour lesquelles le dépistage se révèle positif augmente (HAS, 2005).

L'instauration d'un dépistage systématique conduit à une augmentation de la prévalence du diabète gestationnel dans la population.

Tableau 24: Avantages et inconvénients des dépistages ciblé et systématique

	Avantages	Inconvénients
Dépistage ciblé	<ul style="list-style-type: none"> - Épargne les femmes les moins à risque - Limite les dépenses inutiles 	<ul style="list-style-type: none"> - Ignore les cas de DG chez les femmes n'ayant pas de facteurs de risque
Dépistage systématique	<ul style="list-style-type: none"> - Sensibilité élevée : diminution du nombre de faux négatifs 	<ul style="list-style-type: none"> - Coût important - Rapport coût/efficacité non évalué - Augmentation du nombre de faux positifs

En 2005, l'OMS, le CNGOF et l'Alfediam recommandent un dépistage systématique chez toutes les femmes entre la 24^{ème} et la 28^{ème} SA. Chez les femmes présentant des facteurs de risque, le dépistage doit être réalisé le plus tôt possible, lors de la première consultation prénatale. S'il est négatif, on le renouvelle entre la 24^{ème} et la 28^{ème} SA (HAS, 2005).

En revanche, l'American Diabetes Association (ADA), la 4^{ème} conférence internationale sur le diabète gestationnel, la Canadian Medical Association (CMA) et l'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) préconisent un dépistage ciblé. Ce dépistage ne concerne pas les femmes à faible risque :

- âgées de moins de 25 ans ;
- de poids normal avant la grossesse (l'ACOG précise que l'IMC doit être inférieur à 25 kg/m²) ;
- appartenant à un groupe ethnique à faible risque (femmes caucasiennes pour le CMA) ou n'appartenant pas à un groupe ethnique à risque élevé (femmes hispaniques, africaines, indiennes d'Amérique, natives du Sud-est asiatique, originaires des îles du Pacifique, aborigènes d'Australie, pour l'ACOG et la 4^{ème} conférence internationale) ;
- sans antécédent personnel d'intolérance au glucose (ou de diabète pour le CMA) ;
- sans antécédent obstétrical notable (macrosomie pour le CMA).

Si l'on prend en compte ces critères de « protection », peu de femmes sont susceptibles d'être dispensées du dépistage de nos jours.

Les recommandations actuelles sont en faveur d'un dépistage ciblé. Il permet « *d'identifier les femmes à haut risque d'évènements pathologiques, les plus à même de bénéficier d'une prise en charge intensive et de préserver les autres d'une intervention excessive* » (CNGOF, 2010).

Le dépistage du diabète gestationnel est réalisé en présence d'au moins un des facteurs de risque suivants :

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

Un premier dépistage du DG est réalisé au premier trimestre par une glycémie à jeun :

- **si la GAJ $\geq 1,26$ g/L (7 mmol/L), il s'agit d'un DT2 méconnu**
- **si $0,92$ g/L \leq GAJ $\leq 1,26$ g/L, il s'agit d'un diabète gestationnel**
- **si GAJ $< 0,92$ g/L (5,1 mmol/L), le dépistage est négatif.**

Dans le dernier cas, un second test de dépistage sera réalisé entre la 24^{ème} et la 28^{ème} SA.

Selon le CNGOF, en ce qui concerne les femmes enceintes ne présentant aucun facteur de risque, « *le bénéfice et le rapport coût-efficacité du dépistage restent à évaluer* ». Il n'existe pas d'arguments suffisants pour recommander un dépistage systématique. Chez ces femmes, le choix de dépister ou de ne pas dépister revient au médecin, après une évaluation et une information individuelle.

8.3 Dépistage en un temps ou deux temps ?

Chez les femmes non diagnostiquées préalablement, ou dont le test de dépistage du premier trimestre était négatif, on réalise un test de dépistage entre la 24^{ème} et la 28^{ème} SA, date à laquelle la tolérance au glucose se détériore.

La plupart des recommandations s'accordent pour proposer l'utilisation de tests de charge orale en glucose (HGPO). Selon l'HAS, « *les méthodes dites alternatives (dosages de la glycémie à jeun ou non, de la glycosurie, de l'hémoglobine glyquée) ne sont pas recommandées* ». Ces dernières sont peu sensibles.

La stratégie en un temps est basée sur un seul test : une HGPO après charge orale en glucose de 75 g, avec mesure de la GAJ et de la G_{2h}. C'est la technique recommandée par l'OMS, d'où son nom de test OMS. Le diagnostic est positif si une des deux valeurs est supérieure aux seuils fixés. Certains mesurent également la G_{1h}. Dans ce cas, 2 valeurs anormalement hautes sur 3 permettent de poser le diagnostic.

Le test OMS est réalisé le matin, après un jeûne nocturne de 8h à 14h. Après un prélèvement à jeun (GAJ), la patiente absorbe 75 g de glucose anhydre mélangé à 250 ou 300 mL d'eau, en moins de 5 minutes. La glycémie est mesurée à nouveau deux heures après l'HGPO (HAS, 2005).

La stratégie en deux temps se compose d'un test de dépistage et d'un test diagnostique, si le premier se révèle positif. Le test de dépistage est une HGPO de 50 g de glucose suivie d'une mesure de la G_{1h} : c'est le test de O'Sullivan. Il est réalisé quelque soit l'heure du dernier repas, à n'importe quel moment de la journée. Il ne faut pas nécessairement être à jeun. Si le test de dépistage se révèle positif, on réalise un second test qui confirme ou non le diagnostic de diabète gestationnel. Il consiste en une HGPO de 100 g (ou 50 g selon certaines recommandations). La glycémie est mesurée à jeun, puis toutes les heures jusqu'à la 3^{ème} heure après la charge de glucose. Le diagnostic est confirmé si au minimum 2 valeurs sur les 4 sont supérieures aux seuils fixés (HAS, 2005 ; JORDAN, 2007).

Aucune méthode ne semble plus efficace que l'autre. Les deux techniques ont une bonne reproductibilité.

La méthode en un temps présente un avantage majeur: le dépistage et le diagnostic du diabète gestationnel sont réalisés en un seul et unique test (Tab. 25).

Par opposition, la méthode en deux temps, qui nécessite deux tests différents, est beaucoup plus contraignante. Il y a généralement une latence de trois semaines entre la réalisation du premier et du second test. Ce délai retarde le dépistage et la prise en charge du diabète gestationnel. On considère que 30% des femmes dépistées positives ne réalisent pas le second test. L'HGPO de 100 g est par ailleurs très mal tolérée par les femmes enceintes. Elle entraîne des nausées, des vomissements, des sensations de malaise, responsables de nombreux abandons du test de dépistage (CHEVALIER, 2009, JORDAN, 2007).

Actuellement, le CNGOF recommande la méthode en un temps : elle a l'avantage « *d'une meilleure tolérance, d'une réduction du délai de la prise en charge et d'une meilleure observance* ».

Tableau 25: Avantages et inconvénients des méthodes en un temps et en deux temps
(d'après JORDAN, 2007 et MANDELBROT, 2009)

	Avantages	Inconvénients
Méthode en 1 temps	<ul style="list-style-type: none"> - Un seul et unique test pour le dépistage et le diagnostic : pas de problème d'observance, moindre coût - Bonne tolérance (meilleure que pour l'HGPO de 100 g) 	<ul style="list-style-type: none"> - Nécessité d'être à jeun
Méthode en 2 temps	<ul style="list-style-type: none"> - Pour le test de O'Sullivan : pas besoin d'être à jeun, réalisable à tout moment de la journée, nécessite une seule prise de sang (G_{1h}) 	<ul style="list-style-type: none"> - 2 tests donc beaucoup plus contraignant - HGPO de 100 g mal tolérée : abandon du test et diagnostic du DG plus tardif

8.4 Quelles valeurs seuils utiliser ?

Parmi les recommandations internationales, il n'existe pas de consensus sur les seuils diagnostiques à utiliser. Comme nous l'avons vu dans l'étude HAPO, il y a un continuum entre les valeurs glycémiques maternelles et les complications maternofoetales. Le choix des seuils diagnostiques est donc une décision arbitraire.

Selon les pays et les recommandations, le seuil utilisé pour le test de O'Sullivan varie. Par exemple, en 1998, l'Australian Diabetes in Pregnancy Society (ADIPS) et la Canadian Medical Association (CMA) considèrent que le diagnostic de diabète gestationnel est établi lorsque $G_{1h} \geq 1,40$ g/L (7,8 mmol/L). Pour l'Alfediam, en 1996, le test de dépistage est positif lorsque $G_{1h} \geq 1,30$ g/L (7,2 mmol/L). Avec une valeur seuil plus faible, la sensibilité du test augmente mais la spécificité diminue.

Pour l'HGPO de 100 g, il existe 3 valeurs seuils différentes (Tab. 26).

En 1964, O'Sullivan et Mahan élaborent les premiers critères diagnostiques du diabète gestationnel, pour une HGPO de 100 g de glucose. À cette époque, la glycémie était mesurée par méthode chimique sur du sang total. Mais au fil de temps, les techniques évoluent. Le sang total a été remplacé par le sang plasmatique pour mesurer la glycémie. Ainsi, en 1979, le National Diabetes Data Group (NDDG) entreprend la conversion des valeurs de O'Sullivan et Mahan en valeurs équivalentes à celles obtenues avec du sang plasmatique. Les critères NDDG sont des valeurs « actualisées ». Quelques années plus tard, Carpenter et Coustan convertissent à leur tour les valeurs de O'Sullivan et Mahan, pour les adapter à une nouvelle technique enzymatique de dosage : la méthode de la glucose-oxydase. Les valeurs obtenues par Carpenter et Coustan sont plus faibles que celles du NDDG : il en résulte une augmentation de la prévalence du diabète gestationnel (HAS, 2005).

En 1996, le CNGOF et l'Alfediam, puis la CMA et la 4ème conférence internationale en 1998, recommandaient l'utilisation des critères de Carpenter et Coustan pour l'HGPO de 100 g. Jusqu'en 2011, ces recommandations étaient appliquées dans la plupart des hôpitaux de France.

Tableau 26: Seuils diagnostiques pour l'HGPO de 100 g de la méthode en deux temps
(d'après HAS, 2005)

Seuils glycémiques pour le diagnostic du diabète gestationnel à partir d'un test de charge oral à 100 grammes de glucose (au moins 2 valeurs anormales sont requises pour porter le diagnostic).			
Glycémie	O'Sullivan et Mahan (1964)	Conversion NDDG (1979) (valeurs arrondies)	Carpenter et Coustan (1982) (valeurs arrondies)
	Sang total	Plasma	Plasma
à jeun (g/l)	0,90	1,05	0,95
(mmol/l)	5,0	5,8	5,3
à 1 heure (g/l)	1,65	1,90	1,80
(mmol/l)	9,2	10,6	10,0
à 2 heures (g/l)	1,43	1,65	1,55
(mmol/l)	1,45* 8,1	9,2	8,6
à 3 heures (g/l)	1,27	1,45	1,40
(mmol/l)	1,25* 6,9	8,1	7,8

* Valeurs arrondies par O'Sullivan pour être plus facilement mémorisées

Tableau 27: Seuils diagnostiques pour l'HGPO de 75 g de la méthode en deux temps
(d'après HAS, 2005)

Critères diagnostiques de diabète gestationnel après HGPO 75 g selon les recommandations : 1 valeur anormale sur 2 est requise, sauf exceptions, pour porter le diagnostic.			
Recommandations (année)	Glycémie à jeun*	Glycémie à 1 heure*	Glycémie à 2 heures*
ADA ** (2004)	0,95 g/l (5,3 mmol/l)	1,80 g/l (10 mmol/l)	1,55 g/l (8,6 mmol/l)
SIGN (2001)	1,0 g/l (5,5 mmol/l)	—	1,64 g/l (9,0 mmol/l)
OMS (1999)	1,26 g/l (7 mmol/l)	—	1,40 g/l (7,8 mmol/l)
ADIPS (1998) Australie	1,0 g/l (5,5 mmol/l)	—	1,46 g/l (8,0 mmol/l)
ADIPS (1998) Nouvelle-Zélande	1,0 g/l (5,5 mmol/l)	—	1,64 g/l (9,0 mmol/l)
CMA ** (1998)	0,95 g/l (5,3 mmol/l)	1,92 g/l (10,6 mmol/l)	1,61 g/l (8,9 mmol/l)
4 ^e conférence internationale sur le DG ** (1998)	0,95 g/l (5,3 mmol/l)	1,80 g/l (10 mmol/l)	1,55 g/l (8,6 mmol/l)
PNCG (1996)	1,10 g/l (6 mmol/l)	—	1,64 g/l (9,0 mmol/l)

* mesuré sur sang veineux plasmatique, ** : 2 valeurs anormales sur les 3 sont requises pour porter le diagnostic.

ADA = American Diabetes Association; SIGN = Scottish Intercollegiate Guidelines Network
OMS = Organisation Mondiale de la Santé ; ADIPS = Australian Diabetes in Pregnancy Society
CMA = Canadian Medical Association; PNCG = Pregnancy and Neonatal Care Group

Pour la méthode en un temps, on retrouve 7 valeurs seuils différentes. Elles varient de 0,95 à 1,26 g/L pour la GAJ, et de 1,40 à 1,64 g/L pour la G_{2h} (Tab. 27).

En 2010, les nouvelles recommandations (Fig. 57 et 58), en faveur de la méthode en un temps, fixent les valeurs suivantes :

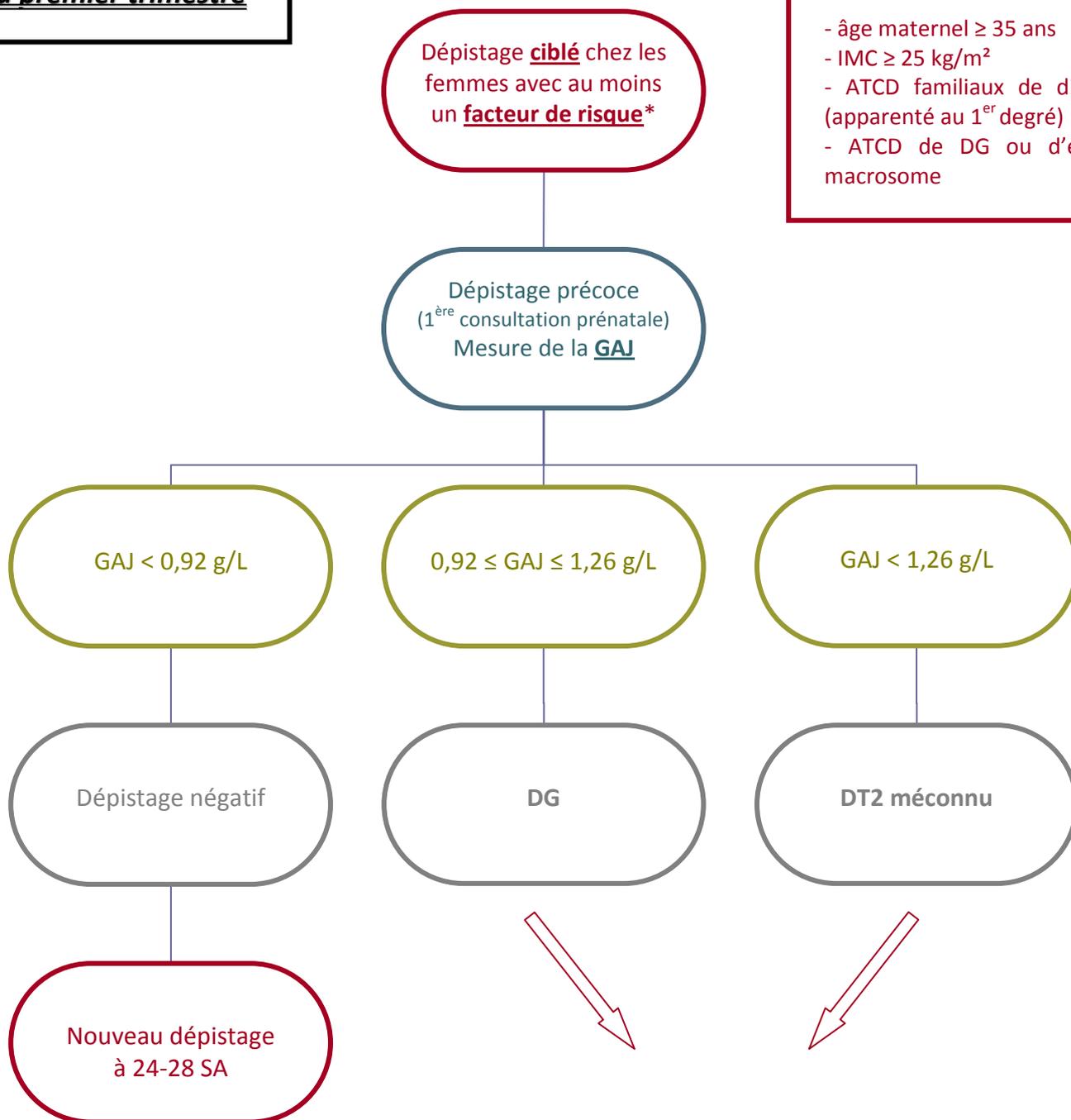
- **GAJ \geq 0,92 g/L (5,1 mmol/L)**
- **G_{1h} \geq 1,80 g/L (10,0 mmol/L)**
- **G_{2h} \geq 1,53 g/L (8,5 mmol/L)**

L'existence d'au moins une valeur supérieure aux seuils précédents pose le diagnostic de diabète gestationnel (CNGOF, 2010).

Au premier trimestre

*** Facteurs de risque :**

- âge maternel ≥ 35 ans
- IMC ≥ 25 kg/m²
- ATCD familiaux de diabète (apparenté au 1^{er} degré)
- ATCD de DG ou d'enfant macrosome



Prise en charge :

- activité physique régulière
- alimentation équilibrée
- ASG (4 à 6 fois par jour) ± insulinothérapie

Figure 57 : Dépistage du diabète gestationnel au 1^{er} trimestre de grossesse

IMC = indice de masse corporelle ; ATCD = antécédents ; SA = semaines d'aménorrhée
DG = diabète gestationnel ; GAJ = glycémie à jeun ; ASG = autosurveillance glycémique

Au troisième trimestre

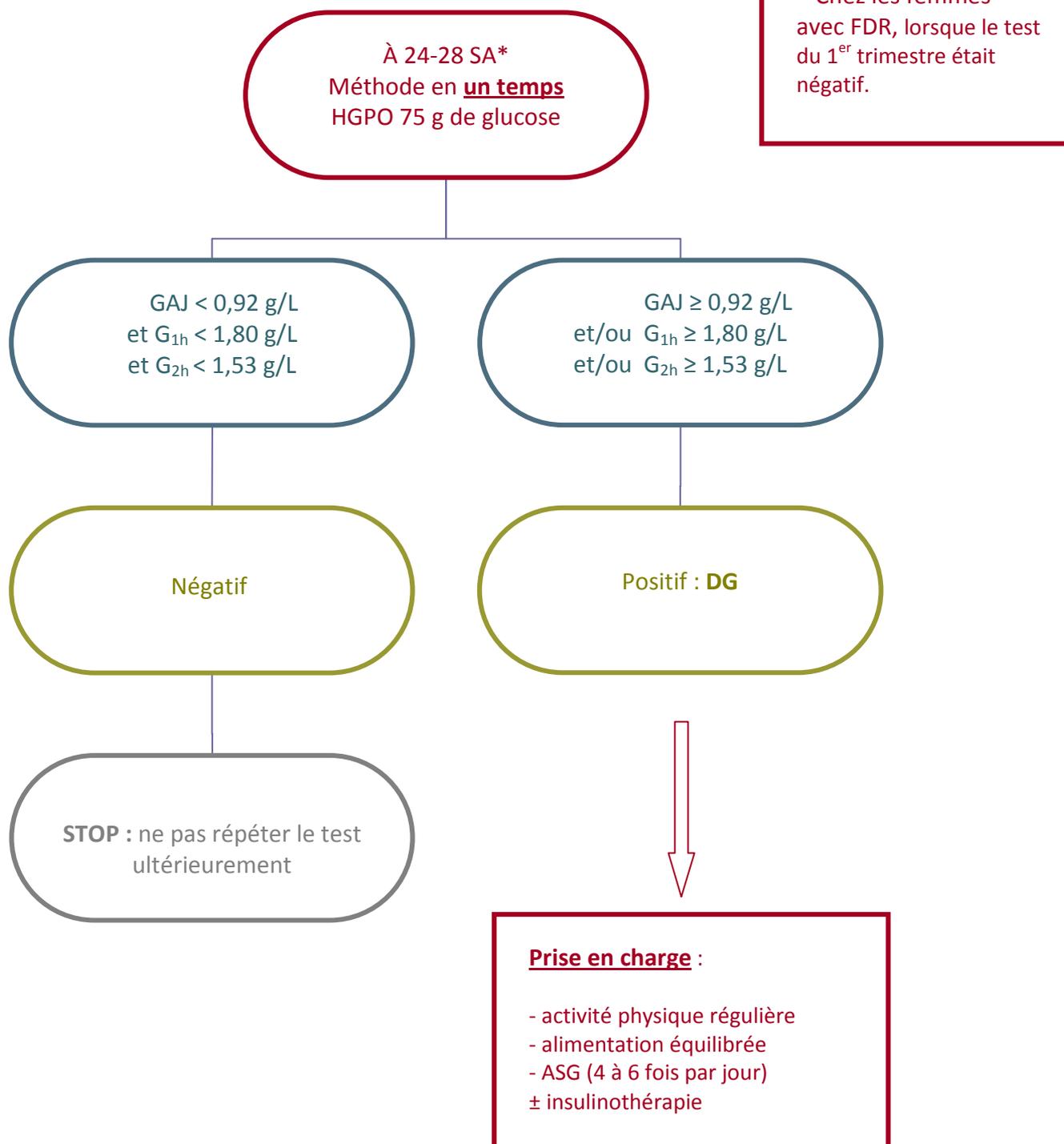


Figure 58 : Dépistage du diabète gestationnel au 3^{ème} trimestre de grossesse

FDR = facteur de risque ; SA = semaine d'aménorrhée ; ASG = autosurveillance glycémique
HGPO = hyperglycémie provoquée orale ; GAJ = glycémie à jeun ; DG = diabète gestationnel

CONCLUSION

Grossesse et diabète forment une situation métabolique à risque, tant pour la mère que pour l'enfant à naître. Le risque de malformations, de macrosomie et de complications obstétricales est accru. Mais aujourd'hui, grâce à la mise en place de protocoles de suivi de grossesse standardisés et grâce aux progrès de l'obstétrique et de la néonatalogie, ce risque peut être maîtrisé. Lorsque la prise en charge est optimale et que les objectifs glycémiques sont atteints, la fréquence des complications est proche de celle observée dans la population générale.

Toute femme diabétique de type 1 ou 2, sauf complications majeures, peut envisager une grossesse. Mais cette dernière doit être anticipée et préparée. Or, la démarche de programmation de la grossesse est loin d'être systématique, surtout chez les femmes diabétiques de type 2, population en pleine émergence. À l'avenir, des efforts doivent être engagés pour sensibiliser ces jeunes patientes à l'importance de la prise en charge préconceptionnelle : l'éducation thérapeutique doit être renforcée.

Dans le diabète gestationnel, les récentes découvertes sur l'efficacité du traitement et sur l'intérêt d'une prise en charge précoce, apportent un regard nouveau sur l'éternelle question du dépistage. Les nouvelles recommandations émises par le groupe d'experts du Collège National des Gynécologues Obstétriciens de France offrent désormais un cadre clair et précis pour la pratique clinique. Elles sont la référence actuelle en matière de diagnostic du diabète gestationnel, de la prise en charge thérapeutique (objectifs, méthodes, conduite à tenir...), et du suivi obstétrical et néonatal.

Que la grossesse soit compliquée d'un diabète préexistant ou gestationnel, la prise en charge est pluridisciplinaire, menée conjointement par un endocrinologue, un diététicien, un gynécologue, un obstétricien, une sage-femme et des infirmières. Mais le bon déroulement de la grossesse dépend principalement de l'implication de la future maman. Le pharmacien d'officine peut alors l'épauler. Professionnel de santé facilement accessible et interlocuteur privilégié, il joue un rôle d'écoute, de conseil et d'éducation.

Lorsqu'un diabète gestationnel est diagnostiqué en milieu de grossesse, le quotidien est soudainement bouleversé. Les contraintes sont nombreuses. Tout un apprentissage est nécessaire. En très peu de temps, la patiente doit acquérir un ensemble de techniques jusqu'alors inconnues, habituellement réservées aux sujets diabétiques. Elle doit se familiariser aux gestes d'autosurveillance glycémique, aux éventuelles injections d'insuline, et acquérir les bases d'un régime équilibré. Cet apprentissage est effectué lors d'une courte hospitalisation. De retour à la maison, la future mère doit alors gérer, seule, son diabète. Elle est souvent angoissée, démunie, et peut rapidement se décourager devant la complexité du traitement. Le pharmacien doit apaiser ses craintes : toute grossesse bien surveillée se déroule sans encombre. D'un point de vue pédagogique, il réexplique si nécessaire le mode d'emploi du lecteur de glycémie ou du stylo autopiqueur. Il rappelle que les lancettes, bandelettes et seringues sont à usage unique, à jeter dans un container adapté. Des fiches techniques ou des dépliants récapitulatifs fournis par les laboratoires sont à la disposition des patientes.

Le pharmacien insiste sur l'importance des règles hygiéno-diététiques, pierre angulaire du traitement, qui permettent généralement d'équilibrer un diabète gestationnel. Lorsque le régime est insuffisant, le passage à l'insuline est inévitable. Il est souvent mal vécu par les patientes. Les injections quotidiennes sont sources d'anxiété. Si la patiente craint de les faire elle-même, une infirmière à domicile peut intervenir. Par ailleurs, la future maman développe souvent un sentiment de culpabilité : l'insulinothérapie est considérée comme une sanction. Le pharmacien dédramatise la situation et déculpabilise la future maman. Il motive sa patiente et la revalorise en insistant sur tous les efforts déjà effectués.

Bien que la prise en charge du diabète soit très contraignante, la patiente ne doit pas se décourager et doit maintenir ses efforts. Elle ne doit pas perdre de vue la finalité : réduire au maximum les risques inhérents à une telle grossesse. Il rappelle l'importance de l'autosurveillance glycémique, tant pour l'adaptation posologique d'insuline, que pour la prévention des hypo- et des hyperglycémies.

Chez la femme ayant un diabète préexistant, le pharmacien joue un rôle d'écoute et de soutien. Il rassure et encourage la jeune femme, cataloguée par les médecins comme « grossesse à haut risque » : tout diabète bien équilibré ne représente aucun danger particulier pour son enfant.

Ainsi, être enceinte et diabétique est un travail au quotidien. La grossesse compliquée d'un diabète de type 1, de type 2 ou d'un diabète gestationnel, n'est pas une simple formalité. La future maman doit apprendre à composer avec son diabète, malgré les contraintes, et tout mettre en œuvre pour mener à bien sa grossesse jusqu'à l'accouchement. Pour elle, un seul objectif : assurer la santé de son enfant. Et dans bien des cas, les efforts sont payants : le nouveau-né qui vient au monde est en parfaite santé.

ANNEXES

Annexe 1 : Les différentes catégories de glucides (document interne du CHU de Limoges)

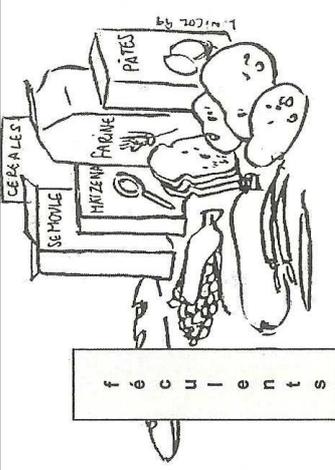
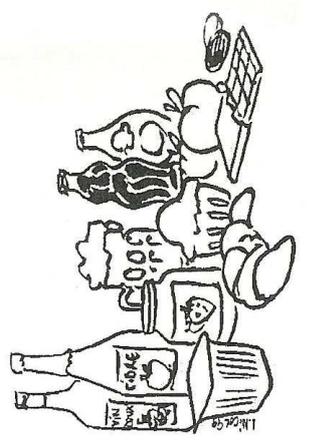
LA FAMILLE DES SUCRES (glucides)

SUCRES A SAVEUR NON SUCREE
glucides COMPLEXES
(féculents = amidon)

pâtes, semoule, blé, avoine, quinoa, maïs, riz...
biscottes, pains (blanc, complet, de seigle...)
pain de mie, pain suédois, wasa....
céréales du petit déjeuner(muesli, corn flakes...)
farine, maizena, fécule...
légumes secs
(lentilles, pois cassés, haricots blancs, flageolets....)
châtaignes, petits pois, manioc, tapioca
pommes de terre: purée, frites, chips, pommes noisettes...

SUCRES A SAVEUR SUCREE
glucides SIMPLES

sucres blanc, roux, miel, confiture, chocolat,
pâte à tartiner, pâte d'amande, bonbons, confiserie
pâtisserie, biscuits, glace, sorbet, barre chocolatée
crème dessert type danette, flanby.....
laitages (yaourt, suisse aromatisé, aux fruits....)
viennoiseries (croissant, brioche, pain aux raisins...)
boissons sucrées: sodas, jus de fruits, sirop...
boissons alcoolisées: bière, cidre, vin cuit...
fruits secs: pruneau, dattes, figue, abricot
fruits frais: pomme, orange, banane, kiwi....

fréquence de consommation

1 portion de féculent par repas

fruits: 2 par jour
pâtisserie: 1 fois par semaine en équivalences avec les féculents



service diététique - j.rebeyrol - août 2008

Annexe 2 : Table des index glycémiques (d'après PERIAULT, 2011)

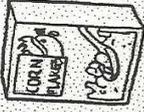
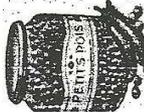
Le glucose est pris comme référence. Son index glycémique est égal à 100.

Aliment	Index glycémique
Abricot frais	57
Abricot sec	32
Abricot au sirop, sans sucre ajouté	64
Agneau	0
All-Bran®, céréales pour petit-déjeuner	34
Amandes	0
Ananas frais	66
Ananas en conserve	46
Jus d'ananas	46
Baguette de pain, farine blanche	95
Banane	52
Betterave	64
Bœuf	0
Boulghour	48
Blé, grains complets	45
Brocolis	0
Cacahuètes décortiquées, salées	14
Carottes cuites	41
Carottes crues	16
Jus de carotte frais	43
Céleri	0
Cerises	22
Chips	57
Chocolat au lait	41
Choco Pops®	77
Chou, chou-fleur	0
Coca-Cola®	53
Concombre	0
Cornflakes®	77
Confiture de fraises	56
Courge	0
Crème glacée	61
Croissant	67
Crustacés	0
Dattes	103
Fanta® orange	68
Fèves	79

Figues séchées	61
Flageolets cuits	31
Fraises	40
Fromage	0
Frosties®	55
Fructose pur	19
Haricots blancs	38
Haricots verts	0
Haricots rouges en conserve	44
Haricots rouges secs, cuits à l'eau	28
Honey Smacks®	71
Jus d'orange sans sucre ajouté reconstitué	50
Jus de pamplemousse sans sucre ajouté	48
Jus de pomme sans sucre ajouté reconstitué	40
Kiwi	58
Lait de soja 1,5% de matières grasses	44
Lait concentré sucré	61
Lait écrémé	32
Lait entier frais	31
Lentilles rouges cuites à l'eau	26
Lentilles vertes en conserve	44
Lentilles vertes cuites à l'eau	30
Macaronis cuits	47
Maïs doux en boîte	46
Mangue	51
Manioc cuit à la vapeur 1h	70
Mars®	62
Miel	55
Millet cuit à l'eau	71
Noisettes	0
Noix	0
Noix de cajou salées	22
Nouilles chinoises cuites à l'eau	40
Nutella®	33
Œufs	0
Orange	42
Pain à la farine complète	70
Pain de mie	70
Pain complet	77
Pain de seigle	58
Pamplemousse	25
Papaye	56
Pastèque	72
Patate douce cuite au four	46
Pâtes torsadées	43

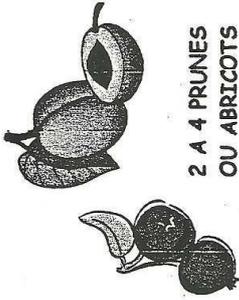
Pêche	42
Pêche au sirop	45
Petits pois surgelés cuits à l'eau	48
Pizza au fromage	60
Poire	38
Poire au sirop	44
Pois chiches en conserve	40
Pois chiches faits maison	28
Pois secs cuits à l'eau	22
Poisson	0
Poisson pané surgelé	38
Poivron	0
Polenta cuite à l'eau	68
Pomme	38
Pomme de terre cuite au four	85
Pommes de terre nouvelles cuites à l'eau avec la peau	78
Porc	0
Porridge, bouillie de flocons d'avoine	42
Potiron	75
Pruneaux secs	29
Prunes	39
Purée de pommes de terre maison	91
Raisin	54
Raisins secs	64
Rice Krispies®, riz soufflé	82
Riz basmati blanc cuit	58
Riz blanc pesé cuit	83
Riz blanc cuisson rapide	87
Riz brun cuit à l'eau	56
Saccharose, sucre de table	68
Salami	0
Spaghettis à la farine complète	42
Spaghettis sans sauce	44
Spécial K®	56
Snickers®	55
Thon	0
Tomates, jus	38
Tortellinis nature	50
Twix®	44
Veau	0
Vermicelle nature	35
Yaourts nature	26

Annexe 3 : Equivalences glucidiques (d'après un document interne du service de diététique du CHU de Limoges, 2002, intitulé « Diététique du patient diabétique »)

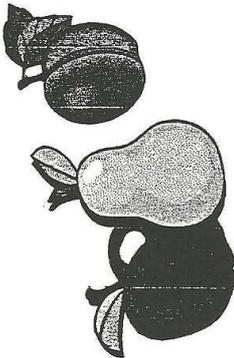
EQUIVALENCES GLUCIDIQUES	
100 g de FECULENTS	<p>RIZ </p> <p>PÂTES </p> <p>25g pesés crus soit 2 cuillères à soupe </p> <p>100g pesés cuits soit 4 cuillères à soupe </p>
	<p>SEMOULE </p> <p>25 g pesé crue soit 3 cuillères à soupe </p> <p>100 g pesée cuite soit 4 cuillères à soupe </p>
=	<p>FARINE </p> <p>25g pesée crue soit 3 cuillères à soupe </p> <p>100 g MAÏS cuit </p> <p>4 cuillères à soupe </p> <p>6 CHÂTAIGNES </p>
	<p>CÉRÉALES petit déjeuner </p> <p>6 cuillères à soupe ou 1 boîte individuelle (30g)</p> <p>40 g de PAIN ou 1/5 de BAGUETTE </p> <p>4 BISCOTTES </p> <p>ou 2 TRANCHES PAIN DE MIE</p>
20 g de GLUCIDES (sucres)	<p>LÉGUMES SECS (lentilles, haricots blancs, pois cassés...) </p> <p>35g pesés crus soit 2 cuillères à soupe </p> <p>160g PETITS POIS </p> <p>6 cuillères à soupe </p>
	<p>2 POMMES DE TERRE </p> <p>120g PUREE </p> <p>4 cuillères à soupe </p> <p>60g Frites </p> <p>1 quinzaine</p> <p>40g CHIPS </p>

EQUIVALENCES FRUITS

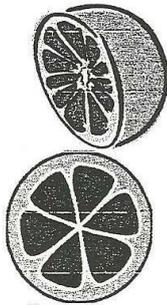
1 fruit moyen
équivalent à
15 à 20 g de glucides



2 à 4 PRUNES
OU ABRICOTS



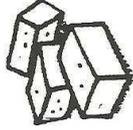
UNE POMME ou UNE POIRE ou UNE PECHÉ



1/4 PAMPLEMOUSSE
ou 1 ORANGE



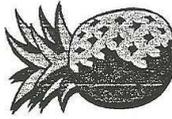
UNE QUINZAINÉ
DE CERISES



= 3 morceaux de sucre n° 3



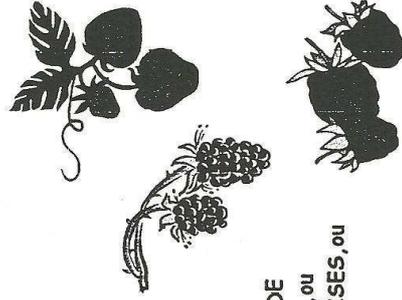
UNE PETITE
BANANE



1/4 ANANAS



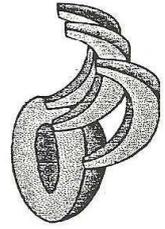
DEUX
KIWIS



UN BOL DE
FRAISES, ou
FRAMBOISES, ou
MURES



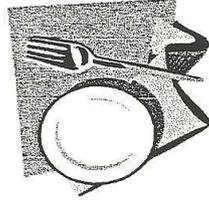
1/6 DE PASTÈQUE
OU 1/2 MELON MOYEN



UNE QUINZAINÉ DE
GRAINS DE RAISINS

EQUIVALENCES PRATIQUES EN MATIERES GRASSES

en cuillères à soupe d'huile



GRAISSES CACHÉES

1 cuillère à soupe :

1 côtelette de porc grillée (dans le filet)
 6 à 8 fines tranches de saucisson
 40g de fromage (1/6 camembert à 45%MG)
 20g de cacahuètes (1 petite poignée)
 1 croissant
 1 saucisse "snack" ou knacki"
 1 petit paquet de chips (30g)
 1 madeleine 1/2



2 cuillères à soupe :

1/2 avocat
 40g de rillettes
 1 part de quiche (120g)
 1 croque-monsieur
 1 entrecôte (200g)
 2 côtelettes d'agneau
 40g (1 tranche) de foie gras



3 cuillères à soupe :

1 friand
 1 boudin
 1 petite plaque de chocolat (100g)
 1 millefeuille



Annexe 5 : Proposition de protocole de suivi de grossesse en HAD en cas de diabète préexistant (d'après l'HAS, 2011)



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**Proposition d'un protocole de suivi en HAD
d'un diabète préexistant au cours de
l'antepartum**

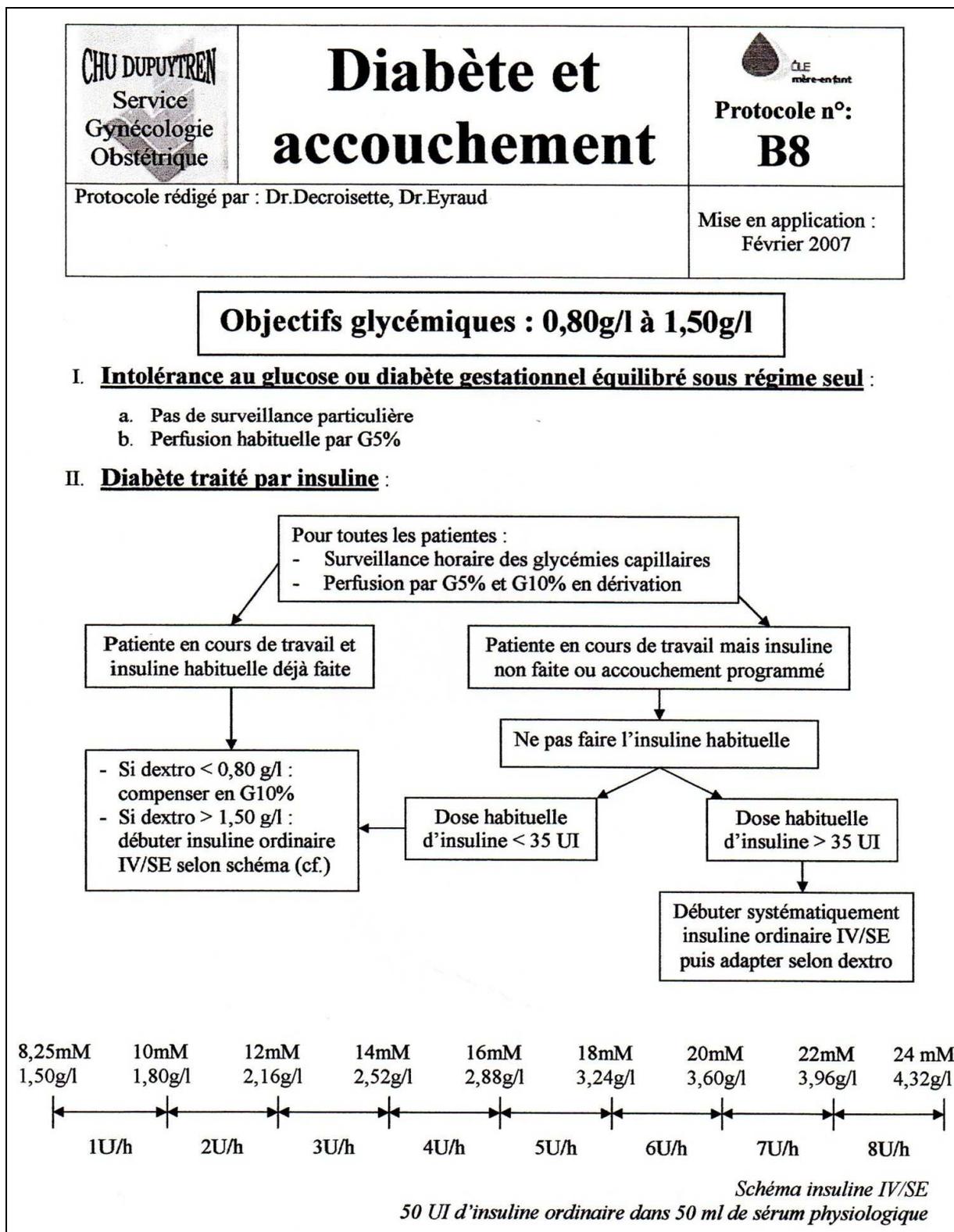
Pathologie maternelle préexistante

Diabète préalable dont les objectifs glycémiques ne sont pas atteints (moyenne des glycémies supérieure à 1,50 g/l, celles-ci étant enregistrées pendant 7, 14 et 30 jours à partir d'un lecteur) si la patiente a bien compris les enjeux et en lien étroit avec le diabétologue

Fréquence des visites	Pluri hebdomadaire ou quotidienne
Contenu des visites	<ul style="list-style-type: none"> - Questionnaire ciblé à la recherche de symptômes anormaux : vomissements, contractions utérines, diminution des mouvements actifs fœtaux - Examen clinique : pression artérielle, hauteur utérine - Vérification de l'atteinte des objectifs glycémiques et des glycémies moyennes chez les patientes munies d'un lecteur à mémoire - Enregistrement du RCF à partir de 32 SA - Bandelette urinaire : cétonurie en cas de glycémie > 2,00 g/l - Prélèvements sanguins hebdomadaires : aucun - Cétonurie si glycémie capillaire > 2,00 g/l, ou en cas de fièvre ou de vomissements
Complications maternelles et/ou fœtales indiquant un retour en maternité	<ul style="list-style-type: none"> - Symptômes anormaux (précédemment énumérés) - Apparition d'une HTA - Glycémies moyennes > 1,50 g/l - Anomalies du RCF - Cétonurie associée à une glycosurie en cas de glycémie > 2,00 g/l

HTA : hypertension artérielle ; RCF : rythme cardiaque fœtal ; SA : semaine d'aménorrhée

Annexe 6 : Protocole de surveillance d'accouchement chez la femme diabétique (d'après un document interne du Service de Gynécologie Obstétrique du CHU de Limoges)



Annexe 7 : Protocole de surveillance du nouveau-né de mère diabétique
(d'après un document interne du Service de Gynécologie Obstétrique du CHU de Limoges)

 <p>CHU DUPUYTREN Service Gynécologie Obstétrique</p>	<h2 style="text-align: center;">Surveillance des nouveau-nés de mère diabétique en maternité</h2>	 <p>U.E. mère-enfant</p> <p>Protocole n°: B9</p>
Protocole rédigé par : Dr.Ronayette, Dr.Decroisette		Mise en application : Février 2007

Les nouveau-nés de mère diabétique, à terme, sans autre pathologie ajoutée, peuvent rester en maternité auprès de leur mère, quelque soit l'équilibre du diabète maternel, l'insulinodépendance, et même si le nouveau-né est macrosome.

Respecter le protocole suivant :

- ✓ Réaliser un dextro à 10 minutes de vie
- ✓ Alimenter précocement le nouveau-né (avant 20 minutes de vie) :
 - Au mieux, allaitement maternel
 - Si allaitement artificiel, utiliser un lait pour prématuré (type PREGUIGOZ[®], PRENIDAL[®] ...) : 8 fois 15 à 20ml/j pour un bébé de plus de 3kg
- ✓ Surveillance dextro : à H1 puis toutes les 3 heures durant 24 heures au moins
- ✓ Appel du pédiatre si :
 - Un dextro est < 0,40g/l
 - Le bébé refuse de boire

Annexe 8 : Proposition de protocole de suivi de grossesse en HAD en cas d'aggravation d'un diabète gestationnel (d'après l'HAS, 2011)



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Proposition d'un protocole de suivi en HAD de l'aggravation d'un diabète gestationnel au cours de l'antepartum

Pathologie maternelle gravidique	
<p>Diabète gestationnel dont les objectifs glycémiques ne sont pas atteints (moyenne des glycémies supérieure à 1,50 g/l, celles-ci étant enregistrées pendant 7, 14 et 30 jours à partir d'un lecteur) si la patiente a bien compris les enjeux et en lien étroit avec le diabétologue Facteurs de risque additionnels : obésité, HTA, RCIU, pathologie vasculaire placentaire</p>	
Fréquence des visites	Plurihebdomadaire ou quotidienne
Contenu des visites	<ul style="list-style-type: none"> - Questionnaire ciblé à la recherche de symptômes anormaux : vomissements, contractions utérines, diminution des mouvements actifs fœtaux - Examen clinique : pression artérielle, hauteur utérine - Vérification de l'atteinte des objectifs glycémiques et des glycémies moyennes chez les patientes munies d'un lecteur à mémoire - Pas d'enregistrement du RCF sauf en présence de facteurs de risque additionnels : obésité, HTA, RCIU, pathologie vasculaire placentaire - Bandelette urinaire : cétonurie en cas de glycémie > 2,00 g/l - Prélèvements sanguins hebdomadaires : aucun - Cétonurie si glycémie capillaire > 2,00 g/l, ou en cas de fièvre ou de vomissements.
Complications maternelles et/ou fœtales indiquant un retour en maternité	<ul style="list-style-type: none"> - Symptômes anormaux (précédemment énumérés) - Apparition d'une HTA - Glycémies moyennes > 1,50 g/l - Anomalies du RCF - Cétonurie associée à une glycosurie en cas de glycémie > 2,00 g/l

HTA : hypertension artérielle ; RCF : rythme cardiaque fœtal ; RCIU : retard de croissance *in utero*

Annexe 9 : Les recommandations internationales en 2005 (d'après l'HAS, 2005)

Rapport de synthèse sur le dépistage et le diagnostic du diabète gestationnel

LES RECOMMANDATIONS INTERNATIONALES SUR LE DÉPISTAGE ET LE DIAGNOSTIC DU DIABÈTE GESTATIONNEL

Recommandations (année, pays)	Recommandé Systématique ou ciblé	Dépistage		Valeur seuil (glycémie mesurée sur plasma veineux)	Diagnostic					
		Méthode (date)	Méthode		Méthode	Critères recommandés				
ADA, 2004 (États-Unis)	Oui Ciblé	O'Sullivan 50 g (24-28 ^e semaine) OU HGPO 75 g (24-28 ^e semaine)		≥ 1,30 g/l (7,2 mmol/l) OU ≥ 1,40 g/l (7,8 mmol/l) à 1 heure	HGPO 100 g OU HGPO 75 g	Carpenter et Coustan ADA **				
US Preventive Task force, 2003 (États-Unis)			Pas de recommandations			Pas de recommandations				
ACOG, 2001 (États-Unis)	Oui Ciblé	O'Sullivan 50 g (24-28 ^e semaine)		≥ 1,30 g/l (7,2 mmol/l) OU ≥ 1,40 g/l (7,8 mmol/l) à 1 heure	HGPO 100 g	NDDG * OU Carpenter et Coustan				
SIGN, 2001 (Écosse)	Oui Systématique	Glycosurie (à chaque visite) ET glycémie à jeun ou non (à la 1 ^{re} visite et à la 28 ^e semaine ou en cas de glycosurie positive)		≥ 1 g/l (5,5 mmol/l) § OU ≥ 1,26 g/l (7,0 mmol/l) §§	HGPO 75 g	SIGN 2001 **				
OMS, 1999 (International)	Oui Systématique	HGPO 75 g (24-28 ^e semaine)		<table border="0"> <tr> <td rowspan="3" style="vertical-align: middle;">{</td> <td>≥ 1,26 g/l (7,0 mmol/l) à jeun</td> </tr> <tr> <td>ET</td> </tr> <tr> <td>≥ 1,40 g/l (7,8 mmol/l) à 2 heures</td> </tr> </table> OU ≥ 2,0 g/l (11,1 mmol/l) à 2 heures	{	≥ 1,26 g/l (7,0 mmol/l) à jeun	ET	≥ 1,40 g/l (7,8 mmol/l) à 2 heures	HGPO 75 g	OMS 1999 ** (idem dépistage)
{	≥ 1,26 g/l (7,0 mmol/l) à jeun									
	ET									
	≥ 1,40 g/l (7,8 mmol/l) à 2 heures									

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

Les recommandations internationales sur le dépistage et le diagnostic du diabète gestationnel (suite)

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

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

BIBLIOGRAPHIE

ALFEDIAM Paramedical. *Recommandations de bonnes pratiques. Éducation diététique du diabétique de type 2* [en ligne]. Paris: ALFEDIAM Paramedical, 2003. Disponible sur: www.alfediam.org/membres/recommandations/Education_dietetique.pdf (consulté le 29.09.11)

ALLEN, ARMSON. Tératogénicité associée aux diabètes gestationnel et préexistant. *JOGC*, 2007, n°200, p.935-944.

ANSES. Lipides et recommandations nutritionnelles [en ligne]. Maisons-Alfort : ANSES, 2011. Disponible sur : <http://www.anses.fr/index.htm> (consulté le 07.11.11).

APFELBAUM, ROMON, DUBUS. *Diététique et nutrition. 7^{ème} édition*. Issy-les-Moulineaux: Masson, 2009, 516 p.

Association des Mamans Diabétiques. Les besoins en insuline au cours de la grossesse. [en ligne]. Paris : Association des Mamans Diabétiques, 2007. Disponible sur : <http://mamansdiabetiques.com/> (consulté le 23.09.11)

AUBRY-QUENET, ALLIEU-AMARA, BOUSQUET. Rétinopathie diabétique. In *Diabétologie*. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2010, p. 193-206.

AVIGNON, MONNIER. Homéostasie glucidique et insulino-résistance. Application aux situations de stress. *Nutrition Clinique et Métabolisme*, 1999, vol.13, n°1, p. 5-16.

BACHAOUI-BOUSAHBA, AYAD, OUSLIM, BELHAD. Diabète gestationnel: récurrence et facteurs de risque. *Diabetes & Metabolism*, 2007, vol. 33, suppl. n°1, p. 12.

BAUDET. Maladies endocriniennes et de la nutrition et grossesse. In *Obstétrique pratique*. Paris : Maloine, 1990, p. 221-232.

BD Diabetes. *Seringue à insuline BD* [en ligne]. Ontario : BD-Canada, 2011. Disponible sur : <http://bd.com/ca/> (consulté le 24.09.11)

BD Diabetes. *Choix de la zone d'injection* [en ligne]. France : BD Médical-Unité diabète, 2009. Disponible sur : <http://www.bd.com/fr/> (consulté le 24.09.11)

BD Diabetes. *Injecter au stylo* [en ligne]. France : BD Médical-Unité diabète, 2009. Disponible sur : <http://www.bd.com/fr/> (consulté le 24.09.11)

BD Diabetes. *Technique d'injection d'insuline*. France : BD, 2006. Disponible sur : www.bd.com/ (consulté le 24.09.11)

BEAUFILS. Hypertensions de la grossesse. *Néphrologie & Thérapeutique*, 2010, vol. 6, n°3, p. 200-214.

BLICKLE. Complications métaboliques aiguës (comas chez le diabétique). In *Diabétologie*. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2010, p. 292-301.

BOIVIN, DERDOUR-GURY, PERPETUE, JEANDIDIER, PINGET. Diabète et grossesse. *Annales d'Endocrinologie*, 2002, vol. 63, n°5, p. 480-487.

BOUHOURS-NOUET, COUTANT. Clinique et diagnostic du diabète de l'enfant. *EMC- Pédiatrie*, 2005, vol. 2, n°3, p. 220-242.

BUCHANAN, XIANG, KJOS, WATANABE. What is gestational diabetes? *Diabetes Care*, 2007, vol. 30, n° Sup 2, p. 105-111.

CANAUD, LERAY-MORAGUES, RENAUD, CHENINE. Néphropathie diabétique. In *Diabétologie*. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2010, p. 207-222.

CEDARD. Hormonologie de la grossesse. In *Physiologie de la grossesse*. Paris : Masson, 1991, p. 171-181.

CHAUFFERT, CHEVENNE. Génétique du diabète : intérêt dans la pratique biologique. *Revue Française des Laboratoires*, 2001, vol. 2001, n° 331, p. 10-11.

CHEVALIER, HIERONIMUS, BONGAIN, FENICHEL. Que penser de la stratégie de dépistage du diabète gestationnel en 2009 ? *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 2009, vol.37, n° 5, p. 375-379.

CHEVALLIER. *Nutrition: principes et conseils*. Paris: Masson, 2003, 256 p.

CLAY, DERUELLE, FISCHER, COUVREUX-DIF, VAMBERGUE, CAZAUBIEL, FONTAINE, SUBTIL. Quinze questions pratiques concernant le diabète gestationnel. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 2007, vol.35, n°9, p. 724-730.

Collège des Enseignants de Nutrition. *Alimentation de la femme enceinte*. Université Médicale Virtuelle Francophone, 2010.

Collège des Enseignants de Nutrition. *Métabolisme protéique*. Université Médicale Virtuelle Francophone, 2010.

Collège des Enseignants de Nutrition, Société de Nutrition et de Diététique de Langue Française. Le diabète gestationnel. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 2001, vol. 36, hors série n°1, p. 85-87.

Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF). Extrait des mises à jour en gynécologie et obstétrique, Recommandations pour la pratique clinique : le diabète gestationnel, 10 décembre 2010.

DAMM, KUHL, BERTELSEN, MOLSTED-PEDERSEN. Predictive factors for the development of diabetes in women with previous gestational diabetes mellitus, 1992, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 167, n°3, p. 607-616.

DAVID, HAEGEL. Embryologie. Travaux pratiques et enseignement dirigé. Fascicule premier. CPEM. Deuxième édition. Paris : Masson, 1968. 114 p.

DELARUE, LAVILLE, ROMON. Utilisation des substrats énergétiques. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 2004, vol. 39, n°5, p. 360-364.

Diabetes and Pregnancy Group, France. French multicentric survey of outcome of pregnancy in women with pregestational diabetes. *Diabetes Care*, 2003, vol. 26, n°11, p. 2990-2993.

DOYEN, LANGER. Surveillance de la grossesse au 2^{ème} trimestre. In *Traité d'obstétrique/ coordonné par Loïc Marpeau ; avec la collaboration du Collège national des sages-femmes et l'Association française des sages-femmes enseignantes*. Issy-les-Moulineaux : Elsevier-Masson, 2010, p. 80-82.

EFSA. *FAQ sur l'aspartame* [en ligne]. EFSA, 2011. Disponible sur : <http://www.efsa.europa.eu/fr/faqs/faqaspartame.htm> (consulté le 07.11.11).

ELLIOTT, LANGER, SCHENKER, JOHNSON. Insignificant transfer of glyburide occurs across the human placenta. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1991, vol. 165, p. 807-812.

EVAIN-BRION Danièle. Hormones placentaires humaines. *Nutrition Clinique et Métabolisme*, 2002, vol. 16, n°3, p. 206-209.

Faculté de Médecine de Strasbourg. *Module de la Conception à la Naissance. Diabète gestationnel* [en ligne]. Faculté de Médecine ULP Strasbourg, 2004-2005. Disponible sur : http://www-ulpmed.u-strasbg.fr/medecine/cours_en_ligne/e_cours/obstetrique/diabete_gestationnel.pdf .(consulté le 15/10/11)

FAGOT-CAMPAGNA, ROMON, FOSSE, ROUDIER. *Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France. Synthèse épidémiologique* [en ligne]. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire, 2010. Disponible sur : <invs.sante.fr> (consulté le 06.09.2011)

FEVE, BASTARD, VIDAL. Les relations entre obésité, inflammation et insulino-résistance : acquisitions récentes. *Comptes Rendus Biologies*, 2006, n°329, p. 587-597.

FONTAINE. Autosurveillance dans le diabète gestationnel. *Diabetes & Metabolism*, 2003, vol. 29, n°2, p37-41.

FONTAINE, VAMBERGUE. Diabète gestationnel. In *Traité de Diabétologie 2^{ème} édition*. Paris : Médecine-Sciences Flammarion, 2009, p. 847-853.

FOSTER-POWELL, HA HOLT, BRAND-MILLER. International table of glycemic index and glycemic load values: 2002. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2002, vol. 76, n°1, p.5-56.

FOURNIE, LE DIGABEL, BIQUARD, VASSEUR, GILLARD, DESCAMPS. Les indications obstétricales dans le diabète gestationnel : déclencher ou ne pas déclencher. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 2002, vol. 31, supp n°6, p. 21-29.

GALTIER, BRUNET, BRINGER. Diabète et grossesse. In *Diabétologie*. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2010, p. 305-316.

GIN. Nutrition et diabète: diététique pratique. *EMC-Médecine*, 2004, vol.1, n°1, p. 46-50.

GOLDMAN, KITZMILLER, ABRAMS, COWAN, LAROS. Obstetric complications with GDM. Effects of maternal weight. *Diabetes*, 1991, vol. 40, supp. n°2, p. 79-82.

GRIMALDI. *Traité de diabétologie*. 2^{ème} édition. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 2009. 1044 p.

GRIMALDI, JACQUEMINET, HEURTIER, BOSQUET, MASSEBOEUF, HALBRON, SACHON. *Guide pratique du diabète*. 3^{ème} édition. Issy-les-Moulineaux : Masson, 2005, 271 p.

GUERCI, TUBIANA-RUFFI, BAUDUCEAU, BRESSON, CUPERLIER, DELCROIX, DURAIN, FERMON, LE FLOCH, LE DEVEHAT, MELKI, MONNIER, MOSNIER-PUDAR, TABOULET, HANAIRE-BROUTIN. Intérêt de l'application du dosage du b-hydroxybutyrate du sang capillaire au dépistage et au traitement de la cétose diabétique. *Diabetes & Metabolism*, 2005, vol. 31, n°4, p.401-406.

GUEYDON, ROUDAUT, MALECOT, DOLZ, KERLAN. Perception du risque de devenir diabétique de type 2 chez des femmes ayant eu un diabète gestationnel et chez leurs médecins traitants. *Diabetes & Metabolism*, 2009, vol. 35, supp. n°1, p. A52.

GUILLAUSSEAU. Physiopathologie du diabète de type 2. In *Diabétologie*. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2010, p. 26-36.

GUILLERM, DELARUE. Diabète et grossesse. In *Obstétrique 5^{ème} édition*. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2008, p. 173- 185.

HALLDORSSON, STROM, PETERSEN, OLSEN. Intake of artificially sweetened soft drinks and risk of preterm delivery: a prospective cohort study in 59334 Danish pregnant women. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2010, vol. 92, p. 626-633.

Haute Autorité de Santé (HAS). *Rapport de synthèse sur le dépistage et le diagnostic du diabète gestationnel*, 2005. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/diabete_gestationnel_rap.pdf (consulté le 07.11.11)

HAWTHORNE. Maternal complications in diabetic pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 2011, vol. 25, n° 1, p. 77-90.

HECKETSWEILER Bernadette et Philippe. *Voyage en Biochimie. Circuits en biochimie humaine, nutritionnelle et métabolique*. 3^{ème} édition. Paris, Amsterdam, New York : Elsevier, 2004. 72 p.

HIERONIMUS. Diabète de type 2 et grossesse. *Médecine Thérapeutique Endocrinologie & Reproduction*, 2004, vol. 6, n° 5, p. 287-292.

HIERONIMUS, CUPELLI, BONGAIN, DURAND-REVILLE, BERTHIER, FENICHEL. Grossesse et diabète de type 1 : pompe à insuline versus traitement intensifié conventionnel. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 2005, vol.33, n°6, p. 389-394.

HIERONIMUS, CUPELLI, DURAND-REVILLE, BONGAIN, FENICHEL. Grossesse et diabète de type 2 : quel pronostic fœtal ? *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 2003, vol. 32, p. 23-27.

HOHLFELD, MARTY. Diabète. In *Le livre de l'interne. Obstétrique 3^{ème} édition*. Paris : Médecine-Sciences Flammarion, 2004, p. 143-156.

HOMKO, SIVAN, CHEN, REECE, BODEN. Insulin Secretion during and after Pregnancy in Patients with Gestational Diabetes Mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2001, vol. 86, n° 2, p. 568-573.

HUNT, SCHULLER. The Increasing Prevalence of Diabetes in Pregnancy. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 2007, vol.34, n°2, p 173-199.

INPES. Allégations nutritionnelles [en ligne]. Saint-Denis : INPES. Disponible sur : www.mangerbouger.fr/espace-info/infos-nutritionnelles/allegations-nutritionnelles-sur-les-produits.html.(consulté le 29.09.11)

JANNOT-LAMOTTE. Analogues de l'insuline et grossesse. In *Les analogues de l'insuline*. Montrouge : J. Libbey Eurotext, 2006, p. 137-145.

JORDAN, AUDRA, PUTET. Nouveau-nés de mère diabétique. *EMC, Pédiatrie-Maladies infectieuses*, 2007, 4-002-S-50.

JUNGERS. Néphropathie et grossesse. *EMC- Médecine*, 2004, vol. 1, n°2, p. 121-130.

KAUTZKY-WILLER, PRAGER, WALDHAUSL, PACINI, THOMASETH, WAGNER, ULM, STRELI, LUDVIK. Pronounced insulin resistance and inadequate beta-cell secretion characterize lean gestational diabetes during and after pregnancy. *Diabetes care*, 1997, vol.20, n°11, p. 1717-1723.

KJOS, PETERS, XIANG, HENRY, MONTORO, BUCHANAN. Predicting future diabetes in Latino women with gestational diabetes: utility of early post-partum glucose tolerance testing. *Diabetes*, 1995, vol. 44, n°5, p. 586-591.

LACHAIZE CAGIN, MARRE-FOURNIER (dir.). *Nutrition de la femme enceinte et allaitante*. 244 p. Thèse de doctorat : Pharmacie. Limoges : Université de Limoges, 2010.

LANDON, SPONG, THOM, CARPENTER, RAMIN et al. A Multicenter, Randomized Trial of Treatment for Mild Gestational Diabetes. *The New England Journal of Medicine*, 2009, vol. 361, n° 14, p. 1339-1348.

LANGER, CONWAY, BERKUS, XENAKIS, GONZALES. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *The New England Journal of Medicine*, 2000, vol. 343, n°16, p. 1134-1138.

LANGMAN. *Embryologie médicale*. 7^{ème} édition. Rueil-Malmaison : Pradel, 2003. 531 p.

LANSAC, BERGER, MAGNIN. Diabète et grossesse. In *Obstétrique pour le praticien* 3^{ème} édition. Paris : Masson, 1997, p.177-191.

LANSAC, MAGNIN. *Obstétrique pour le praticien*. 5^{ème} édition. Issy-les-Moulineaux : Elsevier-Masson, 2008. 497 p.

LAPOLLA, DALFRA, FEDELE. Pregnancy complicated by type 2 diabetes: An emerging problem. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2008, vol. 80, n°1, p. 2-7.

LEGARDEUR, GIRARD, MANDELBROT. Dépistage du diabète gestationnel : vers un nouveau consensus ? *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 2011, vol.39, n°3, p.174-179.

LEPERCQ, TIMSIT. Diabète au féminin. Diabète prégestationnel et grossesse. In *Traité de diabétologie. 2^{ème} édition*. Paris : Flammarion médecine-sciences, 2009, p. 835-846.

LEPERCQ, TIMSIT. Diabètes préalables à la grossesse : complications périnatales. *Archives de pédiatrie*, 2005, vol. 12, n°6, p. 763-765.

MACINTOSH, FLEMING, BAILEY, DOYLE, MODDER, ACOLET, GOLIGHTLY, MILLER. Perinatal mortality and congenital anomalies in babies of women with type 1 or type 2 diabetes in England, Wales and northern Ireland: population based study. *BMJ*, 2006, vol. 333, p. 177-180.

MAGNIN, OURY, SIBONY. L'accouchement du gros enfant. In *Pratique de l'accouchement*. Issy-les-Moulineaux : Masson, 2006, p. 213-222.

MANDELBROT, LEGARDEUR, GIRARD. Dépistage du diabète gestationnel : le temps est-il venu de revoir les recommandations ? *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 2010, vol.38, n°6, p.409-414.

MARSHALL, BANGERT, RAYNAUD. Pathologies du métabolisme glucidique. In *Biochimie médicale : physiopathologie et diagnostic*. Paris : Elsevier, 2005, p.185-208.

MERGER, LEVY, MELCHIOR. Pathologie propre au travail. In *Précis d'obstétrique*. Paris, Milan, Barcelone : Masson, 1995, p. 301-338.

MERLOT. L'insuline et ses différents modes d'injection. *Actualités pharmaceutiques*, 2008, vol. 47, n°478, p. 12-15.

METZGER, BUCHANAN, COUSTAN, DE LEIVA and associates. Summary and Recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 2007, vol. 30, supp. n° 2, p. S251-260.

MEUR, MANN. Infant outcomes following diabetic pregnancies. *Paediatrics and Child Health*, 2007, vol. 17, n°6, p. 217-222.

MONNIER. *Diabétologie*. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2010. 408 p.

MONNIER, COLETTE. Définitions et classifications des états diabétiques. In *Diabétologie*. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2010, p. 37-47.

MONNIER, COLETTE. Thérapeutique des désordres glycémiques. Insulinothérapie dans le diabète de type 1 et de type 2. In *Diabétologie*. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2010, p. 119-134.

MOORE. Glyburide for the Treatment of Gestational Diabetes. *Diabetes care*, 2007, vol. 30, supp. n°2, p. 209-213.

MORALES Fabrice. *Schéma du métabolisme du glycogène dans la cellule du foie* [en ligne]. Issy les Moulineaux : Intellego, 2009. Disponible sur : <<http://www.intellego.fr/>> (consulté le 22.01.11)

MOTTE, BEAUVAL, LAURENT, MELKI, SCHMIT, VOTTIER, MITANCHEZ. Déterminisme des troubles nutritionnels et métaboliques : impact de l'environnement diabétique durant la gestation. *Archives de Pédiatrie*, 2010, vol. 17, n° 1, p. 60-70.

MURRAY, GRANNIER, MAYES, RODWELL. Gluconéogenèse et contrôle de la glycémie. In *Précis de Biochimie HARPER*. Québec : Les Presses de l'Université Laval, 1995, p. 217-228.

NOVONORDISK. Atlas de l'observance pour la relation médecin/patient. Insuline et diabète. Groupe Impact Médecine, édition 2009.

O'SULLIVAN, CHARLES, MAHAN, DANDROW. Gestational diabetes and perinatal mortality rate. *Am J Obstet Gynecol*, 1973, vol.116, p. 901-904.

PALLARDO, HERRANZ, GARCIA-INGELMO, GRANDE, MARTIN-VAQUERO, JANEZ, GONZALEZ. Early post-partum metabolic assessment in women with prior gestational diabetes. *Diabetes Care*, 1999, vol. 22, n°7, p. 1053-1058.

PERIAULT. Le tableau des index glycémiques, d'après Jennie Brand-Miller [en ligne]. Vergèze : Axis Media Sciences, 2011. Disponible sur : <http://www.lanutrition.fr/bien-comprendre/le-potentiel-sante-des-aliments/bons-et-mauvais-sucre/tableau-des-index-glycemiques.html>. (consulté le 03.11.11)

PERLEMUTER, SELAM, COLLIN DE L'HORTET. *Diabète et maladies métaboliques*. 4^{ème} édition. Paris : Masson, 2003, 407 p.

PERSINET, MARRE-FOURNIER (dir.). Le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge du syndrome métabolique et du risque cardiovasculaire associé. 301 p. Thèse de doctorat : Pharmacie. Limoges : Université de Limoges, 2011.

PHILIPPE, MARINI, POMETTA. *Le diabète, Guide du Praticien*. Genève : Editions Médecine et Hygiène, 1994, 189 p.

RAQBI, LENOIR. Le nouveau-né de mère diabétique. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*, 2000, vol. 13, n°5, p. 296-301.

RIVELINE. Structures et caractéristiques des analogues. *In Les analogues de l'insuline*. Montrouge : J. Libbey Eurotext, 2006, p. 21-43.

ROSSI. Alimentation et insulino-résistance chez le diabétique non insulino-dépendant. *Diabetes & Metabolism*, 1998, vol. 24, n°1, p. 89.

ROUSE, OWEN, GOLDENBERG, CLIVER. The effectiveness and costs of elective caesarean delivery for fetal macrosomia diagnosed by ultrasound. *JAMA*, 1996, vol. 276, p. 1480-1486.

ROWAN, HAGUE, GAO, BATTIN, MOORE. Metformin versus Insulin for the Treatment of Gestational Diabetes. *The New England Journal of Medicine*, 2008, vol. 358, n°19, p. 2003-2015.

SCHAEFER-GRAF, BUCHANAN, XIANG, PETERS, KJOS. Clinical predictors for a high risk for the development of diabetes mellitus in the early puerperium in women with recent gestational diabetes mellitus. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2002, vol. 186, n°4, p. 751-756.

SCHALLER, VAMBERGUE, LENNE, GOEUSSE, BRESSON, FONTAINE. O3 Devenir des enfants nés de mères ayant eu un diabète gestationnel (DG) ou une hyperglycémie modérée de la grossesse (HMG) dans la région Nord-Pas de Calais. Etude Diagest 2. *Diabetes & Metabolism*, 2009, vol. 35, supp. n°1, p. A1.

SEEMATTER, CHIOLERO, TAPPY. Métabolisme du glucose en situation physiologique. *Annales françaises d'anesthésie et de réanimation*, 2009, vol. 28, n°5, p. 175-180.

The ACHOIS Trial Group. Effect of Treatment of Gestational Diabetes Mellitus on Pregnancy Outcomes. *The New England Journal of Medicine*, 2005, vol. 352, n°24, p. 2477-2486.

The HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. *The New England Journal of Medicine*, 2008, vol. 358, p. 1991-2002.

TRIVIN, CHEVENNE, HAUTECOUVRE, Bioclinique et biopathologie du diabète sucré gestationnel.

TSATSARIS, FOURNIER, MALASSINÉ, EVAIN-BRION. La placentation humaine. In *Traité d'obstétrique/ coordonné par Loïc Marpeau ; avec la collaboration du Collège national des sages-femmes et l'Association française des sages-femmes enseignantes*. Issy-les-Moulineaux : Elsevier-Masson, 2010, p. 3-13.

VAMBERGUE, VALAT, DUFOUR, CAZAUBIEL, FONTAINE, PUECH. Devenir de la mère et de l'enfant. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 2002, vol. 31, supp. n°6, p. 4S30-38.

VAMBERGUE, VALAT, DUFOUR, CAZAUBIEL, FONTAINE, PUECH. Physiopathologie du diabète gestationnel. *Journal de Gynécologie obstétrique et Biologie de la reproduction*, 2002, vol. 31, n° Sup 6, p. 3-10.

VAN ASSCHE, HOLEMANS, AERTS. Fetal growth and consequences for later life. *Journal of Perinatal Medicine*, 1998, vol. 26, n°5, p. 337-353.

VAUBOURDOLLE. Biochimie clinique. Allan Gaw, Michael J. Murphy, Robert A.Cowan, Denis St. J. O'Reilly, Michael J. Stewart, James Shepherd. Paris: Elsevier, 2004. 169 p.

VERIER-MINE. Devenir maternel après un diabète gestationnel. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 2010, vol. 39, n°8, supp. n°2, p. S299- 321.

VIALETTES. Physiopathologie des états diabétiques, Immunopathologie et génétique du diabète de type 1. In *Diabétologie*. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2010, p. 11-22.

WALRAND, FISCH, BOURRE. Tous les acides gras saturés ont-ils le même effet métabolique ? *Nutrition Clinique et Métabolisme*, 2010, vol. 24, n° 2, p. 63-75.

WHITE. Pregnancy complicating diabetes. *Am J Med*, 1949, vol.7, p. 609-616.

WIKIPEDIA. *Représentation des molécules* [en ligne]. Wikipédia, 2011. Disponible sur : http://fr.wikipedia.org/wiki/Repr%C3%A9sentation_des_mol%C3%A9cules (consulté le 14.02.2011)

WIKIPEDIA. *Biomolécules* [en ligne]. Science-et-vie.net, 2002. Disponible sur <http://www.science-et-vie.net/definition-biochimie-5-pg2.html> (consulté le 14.02.2011)

WOLEVER. Les glucides alimentaires dans le traitement du diabète : Importance de la source et de la quantité. *Endocrinologie Conférences scientifiques*, 2002, vol. 2, n° 5.

YUE, MOLYNEAUX, ROSS, CONSTANTINO, CHILD, TURTLE. Why does ethnicity affect prevalence of gestational diabetes? The underwater volcano theory. *Diabetes Med*, 1996, vol. 13, n°8, p. 748-752.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	4
SOMMAIRE	6
INTRODUCTION	9
PREMIERE PARTIE : GLYCORÉGULATION ET PHYSIOPATHOLOGIE DES ÉTATS DIABÉTIQUES.....	10
1. GLYCOREGULATION CHEZ LE SUJET SAIN	10
1.1 Introduction	10
1.2 Métabolisme du glucose	11
1.2.1 Sources de glucose	11
1.2.1.1 Glucides alimentaires.....	11
1.2.1.2 Production systémique de glucose.....	13
1.2.2 Transport du glucose dans les tissus	15
1.2.3 Utilisation du glucose	18
1.3 Les hormones de la régulation glycémique	19
1.3.1 Insuline.....	19
1.3.2 Glucagon	20
1.3.3 Adrénaline	21
1.3.4 Cortisol	21
1.3.5 Hormone de croissance	22
2. GLYCOREGULATION CHEZ LA FEMME ENCEINTE	24
2.1 Les variations hormonales chez la femme enceinte.....	24
2.1.1 La grossesse : un statut hormonal particulier	24
2.1.2 Rôle des hormones dans la régulation glycémique	26
2.2 Modifications du métabolisme glucidique chez la femme enceinte ..	27
2.2.1 Premier trimestre de grossesse	27
2.2.2 Deuxième et troisième trimestres de grossesse	29

3.	PHYSIOPATHOLOGIE DU DIABETE GESTATIONNEL.....	33
3.1	Diminution de l'insulinosécrétion	33
3.2	Augmentation de l'insulinorésistance	36
4.	PHYSIOPATHOLOGIE DES DIABETES DE TYPE 1 ET 2	38
4.1	Diabète de type 1.....	38
4.1.1	Définition.....	38
4.1.2	Étiologies.....	38
4.1.2.1	Les modèles animaux du diabète	38
4.1.2.2	Génétique du diabète de type 1	40
4.1.2.3	Immunité humorale et cellulaire.....	40
4.1.2.4	Facteurs d'environnement	41
4.1.3	Pathogénèse	42
4.1.4	Symptomatologie et complications.....	44
4.1.4.1	Les signes cardinaux du diabète de type 1	44
4.1.4.2	Complications métaboliques aiguës	45
4.1.4.3	Complications à long terme	47
4.2	Diabète de type 2.....	49
4.2.1	Définition.....	49
4.2.2	Étiologies et facteurs de risques	49
4.2.3	Physiopathologie	51
4.2.3.1	Insulinorésistance	51
4.2.3.2	Anomalies de l'insulinosécrétion	53
4.2.4	Évolution de la maladie	55
4.2.5	Symptomatologie et complications.....	56
	DEUXIÈME PARTIE : DIABÈTE PRÉEXISTANT A LA GROSSESSE.....	58
1.	ÉPIDEMIOLOGIE	58
1.1	Épidémiologie des diabètes de type 1 et 2	58
1.2	Épidémiologie des grossesses chez les femmes diabétiques de type 1 ou de type 2	61
2.	RISQUES POUR L'ENFANT.....	64
2.1	Rappels d'embryologie	64
2.2	Complications embryonnaires et fœtales	66

2.2.1	Étiologies.....	66
2.2.2	Avortements spontanés précoces et mortalité fœtale <i>in utero</i> ...	68
2.2.3	Malformations congénitales.....	69
2.2.4	Au cours des 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestres.....	72
2.3	Complications obstétricales et néonatales.....	75
2.3.1	Traumatisme obstétrical.....	75
2.3.2	Détresse respiratoire.....	76
2.3.3	Hypoglycémie.....	76
2.3.4	Hypocalcémie.....	77
2.3.5	Polyglobulie et hyperbilirubinémie.....	78
2.4	Risques pour l'enfant à long terme.....	79
2.4.1	Risque d'obésité.....	79
2.4.2	Risque de diabète.....	80
2.4.3	Risque de syndrome métabolique.....	80
3.	RISQUES POUR LA MERE.....	81
3.1	Complications métaboliques aiguës au cours de la grossesse.....	81
3.1.1	Hypoglycémies.....	81
3.1.2	Acidocétose diabétique.....	82
3.2	Influence de la grossesse sur les complications chroniques du diabète	83
3.2.1	Rétinopathie.....	83
3.2.2	Néphropathie.....	84
3.2.3	Coronaropathie.....	85
3.3	Retentissement du diabète sur le déroulement de la grossesse.....	86
3.3.1	Hypertension artérielle et pré-éclampsie.....	86
3.3.2	Infections urinaires.....	88
4.	PRISE EN CHARGE ET TRAITEMENT.....	89
4.1	Prise en charge préconceptionnelle : programmation de la grossesse	89
4.1.1	Préciser le risque médical de la grossesse.....	89
4.1.2	Prévenir les complications.....	91
4.1.3	Les objectifs glycémiques.....	92
4.1.4	Les modalités du traitement.....	93

4.1.5	Les résultats de la prise en charge préconceptionnelle.....	93
4.2	Prise en charge diabétologique au cours de la grossesse	96
4.2.1	L'insulinothérapie	96
4.2.1.1	Les différents types d'insuline	96
4.2.1.2	L'insulinothérapie en pratique	102
4.2.1.3	Le choix du site d'injection	103
4.2.1.4	Les différents modes d'injection	104
4.2.1.5	Les schémas insuliniques	112
4.2.1.6	Les effets indésirables de l'insuline	114
4.2.2	Autosurveillance glycémique	115
4.2.3	Équilibre glycémique	118
4.3	Prise en charge diététique et nutritionnelle	122
4.3.1	Généralités	122
4.3.1.1	Les glucides alimentaires	122
4.3.1.2	Les lipides alimentaires	126
4.3.1.3	Les protéines	129
4.3.1.4	Les micro-nutriments	131
4.3.2	Conseils diététiques	131
4.3.2.1	Les piliers du conseil alimentaire	131
4.3.2.2	L'apport calorique	132
4.3.2.3	Répartition des apports	133
4.3.2.4	Le choix des aliments	135
4.4	Activité physique	137
4.5	Surveillance obstétricale et diabétologique	138
4.5.1	Surveillance diabétologique	138
4.5.2	Surveillance obstétricale	138
5.	ACCOUCHEMENT	141
5.1	Menace d'accouchement prématuré	141
5.2	Modalités de l'accouchement	142
6.	SUIVI POST-PARTUM	143
6.1	Prise en charge de la mère	143
6.2	Prise en charge du nouveau-né	143

TROISIÈME PARTIE: DIABETE GESTATIONNEL	145
1. DEFINITION	145
2. ÉPIDEMIOLOGIE	146
3. RISQUES POUR L'ENFANT	147
3.1 Conséquences fœtales et néonatales	147
3.1.1 Malformations fœtales	147
3.1.2 Mortalité périnatale	147
3.1.3 Macrosomie fœtale et complications obstétricales	148
3.1.4 Conséquences néonatales	151
3.2 Le devenir pédiatrique et les conséquences à long terme	156
3.2.1 Développement d'une obésité	156
3.2.2 Développement d'un diabète	157
3.2.3 Développement intellectuel et neurologique	158
4. RISQUES POUR LA MERE	159
4.1 Risques à court terme	159
4.2 Risques à long terme	160
4.2.1 Diabète	160
4.2.2 HTA et risques cardiovasculaires	163
4.2.3 Grossesses ultérieures	164
5. TRAITEMENT ET PRISE EN CHARGE PENDANT LA GROSSESSE	165
5.1 Prise en charge diététique et nutritionnelle	165
5.1.1 L'apport calorique	165
5.1.2 Équilibre alimentaire	166
5.2 Activité physique	170
5.3 Prise en charge diabétologique	170
5.3.1 Autosurveillance glycémique et objectifs glycémiques	170
5.3.2 Insulinothérapie	171
5.3.2.1 Les schémas insuliniques	171
5.3.2.2 Adaptations posologiques	173
5.3.3 Efficacité du traitement : résultats de l'étude ACHOIS et NICHD	175
5.3.4 Les ADO dans le traitement du diabète gestationnel ?	179

6.	ACCOUCHEMENT	185
6.1	Conduite de l'accouchement	185
6.2	Prise en charge de la mère	187
6.3	Prise en charge néonatale	187
7.	POST-PARTUM ET SUIVI APRES LA GROSSESSE	188
7.1	Post-partum	188
7.2	Suivi endocrinologique	189
8.	RETOUR SUR L'ÉPINEUX PROBLEME DU DEPISTAGE	190
8.1	Dépister ou ne pas dépister ?	190
8.2	Dépistage ciblé ou systématique ?.....	191
8.3	Dépistage en un temps ou deux temps ?.....	195
8.4	Quelles valeurs seuils utiliser ?	197
	CONCLUSION	202
	ANNEXES	205
	BIBLIOGRAPHIE.....	218
	TABLE DES MATIERES	229
	TABLE DES FIGURES	235
	TABLE DES TABLEAUX	239

TABLE DES FIGURES

Figure 1: Glucose.....	11
Figure 2: Saccharose.....	12
Figure 3: Homéostasie glucidique.....	14
Figure 4: Effet des transporteurs de glucose GLUT-1, GLUT-2 et GLUT-4 sur le transport du glucose dans le muscle en fonction de la glycémie....	17
Figure 5: Transport du glucose dans les tissus insulinosensibles.....	18
Figure 6: Effets de l'insuline et du glucagon sur le foie, le muscle et le tissu adipeux.....	20
Figure 7: Régulation du métabolisme énergétique pendant la première partie de la grossesse.....	28
Figure 8: Evolution hormonale au cours de la grossesse.....	29
Figure 9: Régulation du métabolisme énergétique pendant la deuxième moitié de la grossesse.....	30
Figure 10: Etude de la glycémie, de la sécrétion d'insuline et du taux d'insuline plasmatique au cours du 3ème trimestre de grossesse en cas de diabète gestationnel.....	34
Figure 11: Etude de l'insulinosécrétion et de l'insulinosensibilité pendant et après la grossesse, chez des femmes saines ou ayant un diabète gestationnel.....	35
Figure 12: Histoire naturelle du diabète de type 1: évolution de la perte des cellules β en fonction du temps.....	43
Figure 13: Relation hyperbolique entre la sensibilité à l'insuline et la sécrétion d'insuline en cas de DT2, d'intolérance au glucose ou de tolérance normale au glucose.....	51
Figure 14: Histoire naturelle du diabète de type 2.....	55
Figure 15: Prévalence des différents types de diabètes selon l'étude Entred	59

Figure 16: Pourcentage de femmes ayant un DT2 parmi les femmes diabétiques enceintes, selon les pays	62
Figure 17: Les différentes périodes de sensibilité tératogène	65
Figure 18: Embryofœtopathie diabétique en fonction du taux d' HbA _{1c} du premier trimestre de grossesse	68
Figure 19: Comparaison du pronostic fœtal chez les personnes DT2 et dans la population générale	71
Figure 20: Nouveau-né macrosome	73
Figure 21: Dystocie des épaules et manœuvres obstétricales.....	75
Figure 22: Risque d'obésité chez les enfants nés de mère diabétique ou non diabétique	79
Figure 23: Evolution de la rétinopathie au cours de la grossesse chez les femmes diabétiques.....	83
Figure 24: Apparition d'une hypertension artérielle ou de pré-éclampsie au cours de la grossesse chez les femmes diabétiques.....	87
Figure 25: Influence de la programmation de la grossesse sur le pronostic fœtal.....	94
Figure 26: Taux de programmation de la grossesse chez les femmes diabétiques de type 1 ou 2	95
Figure 27: Structure de l'insuline lispro	99
Figure 28: Phase d'absorption de l'insuline détémir	99
Figure 29: Phase d'absorption de l'insuline glargine	100
Figure 30: Conseils de conservation de l'insuline.	102
Figure 31: Les différentes zones d'injection selon la vitesse de résorption de l'insuline.....	103
Figure 32: Seringues à insuline	104
Figure 33: L'injection d'insuline à la seringue.....	106
Figure 34: Stylo rechargeable.....	107
Figure 35: L'injection d'insuline au stylo.....	109
Figure 36: Pompe à insuline	110
Figure 37: Femme enceinte portant une pompe à insuline.....	111

Figure 38: Conseils associés à l'emploi d'une pompe à insuline.	112
Figure 39: Schéma de type « basal-bolus » avec 3 injections d'analogue rapide et 2 injections d'analogue lent.....	113
Figure 40: Schéma de type « basal-bolus » avec 3 injections d'analogue rapide et 1 injection d'analogue lent	113
Figure 41: Prélèvement capillaire et autosurveillance glycémique	116
Figure 42: Le lecteur de glycémie iBGStar® du laboratoire Sanofi Aventis.	117
Figure 43: Lecteur Optium Xceed® d'Abbott.....	118
Figure 44: Exemple de compensation et d'anticipation	120
Figure 45: Acide linoléique	128
Figure 46: Acide α -linoléique	128
Figure 47: Mesure de la hauteur utérine	139
Figure 48: Fréquence de la dystocie des épaules en fonction du poids de nouveau-né	149
Figure 49: Taux de complications maternofoetales en fonction de la glycémie maternelle	153
Figure 50: Risque d'hypertension gravidique et de prééclampsie associé au diabète gestationnel	159
Figure 51: Devenir métabolique des femmes ayant eu un diabète gestationnel	161
Figure 52: Schéma insulinique avec 2 injections d'insuline NPH.....	172
Figure 53: Schéma insulinique avec 3 injections d'insuline rapide.....	172
Figure 54: Influence du traitement sur la fréquence des complications périnatales et de la macrosomie	176
Figure 55: Influence du traitement sur les complications fœto-maternelles	178
Figure 56: Risque de macrosomie et de césarienne en fonction de la glycémie maternelle à jeun dans l'étude HAPO	186
Figure 57 : Dépistage du diabète gestationnel au 1 ^{er} trimestre de grossesse	200

Figure 58 : Dépistage du diabète gestationnel au 3^{ème} trimestre de grossesse
..... 201

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1: Caractéristiques des différents transporteurs du glucose ...	16
Tableau 2: Hormones impliquées dans l'homéostasie glucidique.....	23
Tableau 3: Manifestations cliniques de l'acidocétose	46
Tableau 4: Manifestations cliniques de la neuropathie périphérique	48
Tableau 5: Prévalence du diabète traité pharmacologiquement en 2009 en France, selon la région	61
Tableau 6: Malformations congénitales associées à un diabète maternel préexistant	70
Tableau 7: Bilan préconceptionnel du retentissement du diabète.....	89
Tableau 8: Classification de White	90
Tableau 9: Influence de la programmation de la grossesse sur les valeurs de l'HbA ₁ C	94
Tableau 10: Les différentes catégories d'insuline.....	96
Tableau 11: Les insulines biphasiques.....	101
Tableau 12: Matériel nécessaire à l'autosurveillance glycémique	115
Tableau 13: Classification chimique des glucides	122
Tableau 14: Index glycémique de certains aliments courants.....	125
Tableau 15: Les différentes catégories d'acides gras.....	126
Tableau 16: Sources alimentaires de protéines	130
Tableau 17: Apport calorique des différents nutriments et répartition dans le cadre d'une alimentation équilibrée.....	133
Tableau 18: Tableau d'équivalences glucidiques.....	134
Tableau 19: Catégories de glycémie maternelle dans l'étude HAPO.....	152
Tableau 20: Odds Ratios de l'association entre la glycémie maternelle et les complications maternofoetales du diabète gestationnel	154
Tableau 21: Exemples de petits-déjeuners équilibrés.....	167
Tableau 22: Exemple-type de menus équilibrés pour une journée	169

Tableau 23: Quelques exemples d'adaptations posologiques.....	174
Tableau 24: Avantages et inconvénients des dépistages ciblé et systématique	193
Tableau 25: Avantages et inconvénients des méthodes en un temps et en deux temps	196
Tableau 26: Seuils diagnostiques pour l'HGPO de 100 g de la méthode en deux temps	198
Tableau 27: Seuils diagnostiques pour l'HGPO de 75 g de la méthode en deux temps	198

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.

RÉSUMÉ

La grossesse de la femme diabétique est un sujet de préoccupation croissante car le diabète est une pathologie en pleine expansion. C'est un véritable problème de santé publique. Actuellement, 0,4% à 1,5% des femmes enceintes sont diabétiques de type 1 ou de type 2. Par ailleurs, 3 à 6% des grossesses sont compliquées d'un diabète gestationnel, trouble de la tolérance glucidique qui apparaît pendant la grossesse et qui disparaît après l'accouchement.

Grossesse et diabète forment une situation métabolique à risque, tant pour la mère que pour l'enfant à naître. L'hyperglycémie est pathogène pour le fœtus: le risque de malformations, de macrosomie et de complications obsétrales est accru. Le statut hormonal particulier peut également être néfaste pour la mère et déséquilibrer un diabète pré-existant.

Une prise en charge multidisciplinaire et un suivi diabétologique rigoureux permettent de réduire de manière significative le risque de complications. Très récemment, le Collège National des Gynécologues Obstétriciens de France a élaboré de nouvelles recommandations sur le dépistage, le diagnostic et la prise en charge du diabète gestationnel: c'est la référence actuelle pour les praticiens.

DISCIPLINE – SPÉCIALITÉ DOCTORALE

Biochimie – Physiologie - Nutrition – Chimie thérapeutique – Obstétrique

MOTS-CLÉS

Grossesse – Diabète de type 1 – Diabète de type 2 – Diabète gestationnel
Dépistage

Université de Limoges
U.F.R. de Pharmacie
2, Rue du Docteur Marcland
87025 Limoges Cedex